

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2020

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 25 mai 2020

Par Louis CORTEEL

Né le 5 août 1995 à Lille, France

Prise en charge du patient traité par dénosumab en chirurgie orale

JURY

Président :

Professeur Thomas COLARD

Assesseurs :

Docteur Laurent NAWROCKI

Docteur Cécile OLEJNIK

Docteur Fabien GRESSIER

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	A. de BROUCKER
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Réhabilitation Orale

Département Sciences Anatomiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur au Muséum National d'Histoire Naturelle en Anthropologie Biologique

Assesseur à la Recherche

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie orale

Département Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille

Maitrise en Biologie Humaine

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Secrétaire du Collège National des Enseignants de Chirurgie Orale et Médecine Orale

Chef du Service d'Odontologie du CHRU de Lille

Coordinateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Chirurgie Orale (Odontologie)

Vous avez accepté volontiers de siéger au sein de ce jury et j'y suis très sensible.

Veuillez trouver à travers ceci l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille

Responsable du Département de Biologie Orale

Assesseur PACES

Vous avez accepté de siéger au sein de ce jury et je vous en remercie.

Je souhaite aussi vous remercier pour vos conseils avisés tout au long de mon cursus, ainsi que la confiance que vous m'accordiez en dernière année. Les vacances à vos côtés restent un souvenir agréable.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes sentiments les plus distingués et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Fabien GRESSIER

Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie orale

Département Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Certificat d'Etudes Supérieures en Médecine Buccale

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Tu m'as fait l'honneur d'accepter la direction de ma thèse et je t'en suis très reconnaissant. Je te remercie sincèrement pour le temps que tu m'as consacré.

Je te remercie également pour les conseils, le soutien et la confiance, ainsi que pour toutes les choses que tu as pu m'apprendre durant mon cursus.

Reçois à travers ce travail l'expression de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A mes proches,

Table des matières

1. Introduction.....	14
2. Le dénosumab.....	15
2.1. Présentation pharmaceutique.....	15
2.1.1. Posologie.....	15
2.1.1.1. PROLIA®.....	15
2.1.1.2. XGEVA®.....	15
2.2. Propriétés pharmacodynamiques et mécanisme RANK/RANKL/OPG.....	16
2.2.1. Mécanisme RANK/RANKL/OPG.....	16
2.2.1.1. Rappel sur la physiologie osseuse.....	16
2.2.1.2. Physiologie osseuse dans un contexte tumoral.....	17
2.2.2. Action du dénosumab sur RANKL.....	18
2.2.3. Densité osseuse.....	19
2.3. Indications.....	19
2.3.1. Ostéoporose.....	19
2.3.1.1. Généralités.....	19
2.3.1.2. Différence avec un traitement par biphosphonates.....	20
2.3.2. Maladie de Paget.....	20
2.3.3. Granulome central à cellules géantes.....	21
2.3.4. Métastases osseuses.....	21
2.4. Contre-indications.....	22
2.4.1. Contre-indications spécifiques à PROLIA®.....	22
2.4.2. Contre-indications spécifiques à XGEVA®.....	22
2.5. Risques et effets secondaires.....	23
2.5.1. Très fréquents (>10%).....	23
2.5.1.1. Hypocalcémie.....	23
2.5.2. Fréquents (<10%; >1%).....	23
2.5.2.1. Ostéonécrose de la mâchoire	24
2.5.2.2. Nouveau cancer primitif.....	24
2.5.3. Rare (<0.1%, >0.01%)	24
2.5.4. D'incidence non déterminée.....	25
3. Prévention de l'ONM en chirurgie orale.....	26
3.1. L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM).....	26
3.1.1. Définition.....	26
3.1.2. Epidémiologie.....	26
3.1.2.1. Epidémiologie chez les patients traités pour l'ostéoporose.....	26
3.1.2.2. Epidémiologie chez les patients traités en oncologie.....	26
3.1.3. Physiopathologie.....	27
3.1.3.1. Hypothèse métabolique.....	27
3.1.3.2. Hypothèse infectieuse et inflammatoire.....	27
3.1.3.3. Hypothèse génétique.....	28
3.1.3.4. Hypothèse immunitaire.....	28
3.1.4. Facteurs de risque.....	28
3.1.4.1. Facteurs généraux.....	28
3.1.4.2. Facteurs locaux.....	30
3.1.5. Diagnostic.....	31
3.1.6. Aspect clinique.....	31
3.1.7. Aspect radiologique et tomodensitométrie.....	33
3.1.7.1. Aspect radiologique.....	33

3.1.7.2. Aspect tomodensitométrique.....	34
3.1.8. Aspect histologique.....	35
3.1.9. Classification.....	36
3.1.9.1. Stade 0.....	36
3.1.9.2. Stade 1.....	37
3.1.9.3. Stade 2.....	38
3.1.9.4. Stade 3.....	40
3.2. Prévention.....	42
3.2.1. Approche multidisciplinaire préventive.....	42
3.2.2. Evaluation du risque individuel.....	43
3.2.3. Patient à risque faible.....	45
3.2.4. Patient à risque élevé.....	45
4. Prise en charge de l'ONM en chirurgie orale.....	49
4.1. Prise en charge selon les différents stades d'ONM.....	49
4.1.1. Au stade 0.....	49
4.1.2. Au stade 1.....	49
4.1.3. Au stade 2.....	49
4.1.4. Au stade 3.....	50
4.2. Approche conservatrice	50
4.2.1. Mise en place du traitement.....	50
4.2.2. Résultats.....	51
4.2.3. Avancées thérapeutiques.....	51
4.2.4. Limites.....	53
4.3. Approche chirurgicale.....	53
4.3.1. Généralités.....	53
4.3.2. Prise en charge.....	54
4.3.2.1. Prise en charge de l'ONM.....	54
4.3.2.2. Prise en charge d'une fracture mandibulaire.....	55
4.3.3. Traitements adjuvants.....	56
4.3.3.1. Chirurgie assistée par laser.....	56
4.3.3.2. Fibrine riche en plaquettes (PRF) et leucocytes autologues.....	57
4.3.3.3. Caisson hyperbare.....	58
Conclusion.....	59
Table des Abréviations.....	60
Table des figures.....	61
Références bibliographiques.....	62

1. Introduction

Depuis une dizaine d'années, le dénosumab est utilisé pour le traitement des métastases osseuses faisant suite aux tumeurs solides et pour la prévention des complications osseuses. Plusieurs familles de médicaments ayant la même indication existent, notamment les biphosphonates, mais c'est aujourd'hui le dénosumab qui connaît une pleine expansion.

Cependant, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est associé au dénosumab, principal effet secondaire des médicaments anti-résorptifs. L'ostéonécrose de la mâchoire a été décrite pour la première fois par Marx en 2003 chez des patients traités par biphosphonates. Les réglementations concernant les biphosphonates ont alors été appliquées au dénosumab dès sa mise sur le marché.

Ce travail a pour but de présenter la prise en charge d'un patient traité par dénosumab en chirurgie orale ainsi que les précautions particulières à appliquer.

Dans un premier temps, les indications et les principaux effets secondaires du médicament seront passés en revue. Puis, les mesures préventives associées à la prise en charge d'un patient seront détaillées. Enfin, la dernière partie sera consacrée aux différentes approches thérapeutiques de l'ostéonécrose de la mâchoire.

2. Le dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) faisant partie de la nouvelle génération de traitements permettant de prévenir les événements osseux indésirables. Par événements osseux indésirables, il s'agit principalement des fractures ostéoporotiques et des complications métastatiques (1,2).

Il aurait une efficacité supérieure à l'acide zolédronique (ZOMETA®) sur l'évolution des métastases osseuses liées à un cancer primitif du poumon, du sein et de la prostate (3).

2.1. Présentation pharmaceutique

Le dénosumab est le principe actif de deux médicaments commercialisés en France. Le premier étant le PROLIA®, indiqué pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, alors que le second est XGEVA®, indiqué pour la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) des tumeurs solides avec métastases osseuses (4,5).

2.1.1. Posologie

2.1.1.1. PROLIA®

La posologie recommandée de ce médicament est de 60 mg, à raison d'une dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Ce médicament reste indiqué en seconde intention, en relais d'un traitement par biphosphonates.

Son autorisation de mise sur le marché date de mai 2010 (4,6).

2.1.1.2. XGEVA®

L'autorisation de mise sur le marché de XGEVA® date de juillet 2011.

Concernant l'indication des complications métastatiques, la posologie recommandée de ce médicament est de 120mg administrés une fois toutes les quatre semaines en injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. En ce qui concerne l'indication des tumeurs à cellules géantes, deux doses supplémentaires de 120 mg aux jours 8 et 15 du premier mois de traitement seront délivrées (7).

Lors de leurs prescriptions, un traitement concomitant à base de calcium et de vitamine D, doit être instauré, sauf en cas d'hypercalcémie. Les patients doivent recevoir au moins 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. (7)

2.2. Propriétés pharmacodynamiques et mécanisme RANK/RANKL/OPG

2.2.1. Mécanisme RANK/RANKL/OPG

2.2.1.1. Rappel sur la physiologie osseuse

Le tissu osseux est soumis à un processus de remodelage permanent. Ce processus est régulé de façon systémique par des hormones (parathormone, vitamine 1,25 (OH)₂ D₃, calcitonine, œstrogènes et androgènes) et localement par des cytokines (interleukines, prostaglandines).

Le cycle normal du remodelage osseux est initié par des cellules appelées ostéocytes qui vont être sensibles aux contraintes mécaniques exercées sur la trame osseuse. Ces cellules vont entrer en apoptose, générant un signal qui amènera la résorption osseuse de l'os endommagé. La phase de résorption peut alors commencer : des ostéoclastes matures nouvellement différenciés vont créer une lacune de résorption. Après cette phase de résorption, ce sont des pré-ostéoblastes qui se différencieront en ostéoblastes matures pour synthétiser une nouvelle matrice osseuse, appelée ostéoïde, qui se minéralisera ensuite pour devenir de l'os (8,9).

Le récepteur membranaire receptor activator of NF-κB (RANK) et son ligand receptor activator of NF-κB ligand (RANKL), produit par les ostéoblastes, vont orchestrer la régulation du remodelage osseux (figure 1). **RANKL se fixant à RANK initie l'ostéoclastogénèse et la résorption osseuse** alors que le récepteur leurre l'ostéoprotégérine (OPG) bloque ce processus en interagissant avec RANKL. **OPG permet donc de leurrer RANKL et réguler la résorption osseuse** (10).

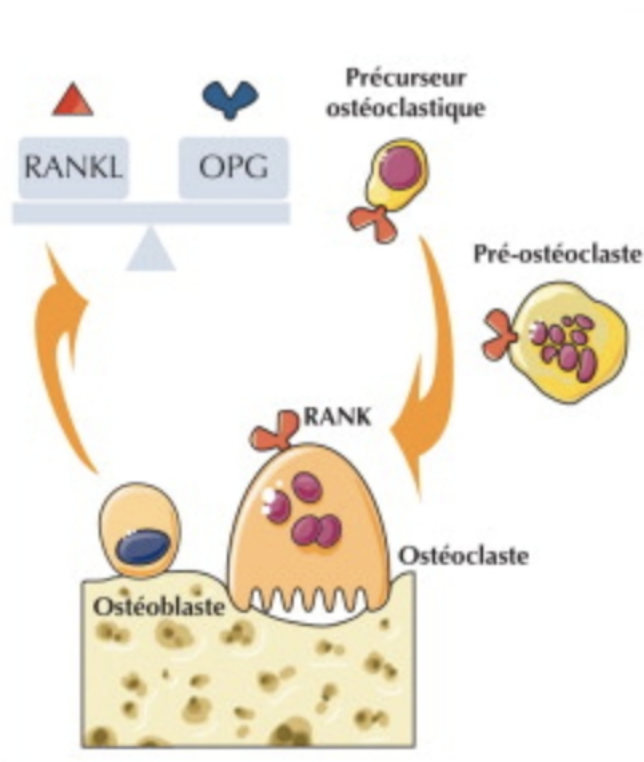


Figure 1 : schéma physiologique de la triade RANK/RANKL/OPG (10).

2.2.1.2. Physiologie osseuse dans un contexte tumoral

Dans un contexte tumoral, le mécanisme RANK/RANKL/OPG est dérégulé. Une étude du laboratoire de physiopathologie de la résorption osseuse et thérapie des tumeurs osseuses primitives du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes (E. Grimaud et coll., 2003) s'intéressant à la participation potentielle de RANKL et OPG dans l'ostéolyse pathologique met en avant leur expression génique. Au cours de la formation des métastases osseuses, la balance est déséquilibrée (figure 2). **Les cellules tumorales stimulent la production de RANKL par les ostéoblastes et inhibent celle de l'OPG. Il en résulte une augmentation de la résorption osseuse** (11).

L'efficacité du dénosumab dans la réduction du risque de fracture et de complications osseuses a été confirmée par les résultats publiés de trois études multicentriques contrôlées de phase III (A.T. Stopeck et coll., 2010) comparant le dénosumab à un biphosphonate injectable (l'acide zolédronique ZOMETA®), qui est actuellement le traitement de référence pour la prévention des complications osseuses chez les patients présentant des métastases osseuses (4,10,12).

2.2.3. Densité osseuse

Un test BMD (bone mineral density) mesure la masse minérale contenue dans l'os. Elle est le reflet de sa solidité. Il s'agit d'un examen radiologique indiqué pour les bilans d'ostéoporose et lorsque des risques de fractures sont retrouvés (femme âgée, ménopause précoce, dénutrition, sédentarité, tabagisme, alimentation pauvre en calcium, traitement au long cours par des corticoïdes, aspect clair des os sur les radiographies standards...). Toutefois, il est judicieux de rappeler que les métastases osseuses sont diagnostiquées plus rapidement par scintigraphie osseuse.

Une méta-analyse d'études récentes a mis en évidence l'efficacité du dénosumab par rapport aux biphosphonates pour augmenter le taux de BMD. Le dénosumab freinant la résorption osseuse, il permet alors d'augmenter d'avantage la densité minérale osseuse, et donc la solidité de l'os, par rapport aux biphosphonates dans le cadre de l'ostéoporose. Contrairement à un traitement par biphosphonates, avec lequel le gain de BMD s'atténuera après 2 à 3 ans de traitement, pour devenir anecdotique lors des années suivantes, avec le dénosumab **le gain de densité minérale restera important** et se poursuivra dans le temps (14,15).

2.3. Indications

2.3.1. Ostéoporose

2.3.1.1. Généralités

Le dénosumab sous sa forme commerciale PROLIA® est indiqué en seconde intention pour le **traitement de l'ostéoporose post-ménopausique** chez les femmes à risque élevé de fractures.

L'ostéoporose post-ménopausique constitue un problème de santé publique dans les pays industrialisés. Elle se définit comme un état du squelette caractérisé par une diminution de la solidité osseuse exposant à un risque accru de fractures.

L'ostéoporose est une pathologie grave en raison du risque fracturaire. Ces fractures vont être responsables de douleurs, d'invalidité ou d'infirmité, voire d'une surmortalité. L'ostéoporose étant corrélée à l'âge, et la population française étant vieillissante, sa prévalence continuera d'augmenter (16).

PROLIA® réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche (4).

2.3.1.2. Différence avec un traitement par biphosphonates

Alors qu'avec un traitement par biphosphonates, les effets biologiques (marqueurs du remodelage osseux), densitométriques et cliniques (prévention des fractures) peuvent persister plusieurs mois voire plusieurs années (selon les molécules) après l'arrêt du traitement, **l'effet biologique du dénosumab ne dure que 6 à 9 mois**. En effet, dans les 6 à 12 mois après l'arrêt du dénosumab une réascension des marqueurs du remodelage osseux est observée, et ces marqueurs grimpent à des taux plus élevés qu'avant l'injection initiale avant de revenir à leurs taux initiaux au bout de 2 ans. Il est possible de parler d'effet rebond à l'arrêt du traitement, avec une augmentation rapide du risque de fractures (16,17,18).

2.3.2. Maladie de Paget

Le dénosumab sous sa forme commerciale PROLIA® est aussi indiqué pour le traitement de la maladie de Paget.

La maladie de Paget touche essentiellement les hommes après 40 ans. Il s'agit d'une affection impliquant une suractivité focalisée des cellules osseuses (ostéoblastes et ostéoclastes), pouvant entraîner une morbidité squelettique importante. Il est cependant difficile de savoir dans quelles cellules osseuses se trouve la lésion causale.

Son indication reste très limitée. La réduction de l'activité de RANKL par le dénosumab ne corrige que partiellement l'activité des cellules osseuses, ce qui d'ailleurs indique que l'hyperactivité des ostéoclastes de la maladie de Paget n'est pas totalement induite par RANKL. Le dénosumab a toutefois une utilité clinique dans le traitement de la maladie de Paget et demeure un traitement de deuxième intention chez les patients contre-indiqués aux biphosphonates par voie intraveineuse, les biphosphonates restant le traitement de choix (18,19).

2.3.3. Granulome central à cellules géantes

Le granulome central à cellules géantes, décrit pour la première fois en 1953 (H. Jaffe et coll.), est une tumeur bénigne des mâchoires d'origine non odontogénique et à point de départ osseux. Il représente 7 % des tumeurs des mâchoires avec une incidence dans la population générale de 0,00011 %. Vingt et un pour cent (21 %) des patients atteints ont moins de 15 ans.

La prise en charge des granulomes à cellules géantes est complexe et les lésions agressives ont tendance à récidiver après un traitement chirurgical seul (20,21).

Certaines cellules mononucléées fibroblastiques présentes dans le granulome expriment le ligand RANKL. L'inhibition de cette voie permettrait donc de réduire l'activité ostéoclastique de la tumeur. Néanmoins, seuls quelques cas isolés de traitement par XGEVA® sont rapportés dans la littérature. Le protocole le plus utilisé consiste en une injection mensuelle de 120 mg tous les mois pendant 6 mois avec une dose de charge de 120 mg au jour 8 et au jour 15 du premier mois. Le traitement s'accompagne d'une diminution de volume voire d'une réossification. Ce traitement est étendu à d'autres types de tumeurs osseuses à cellules géantes (22,23,24).

2.3.4. Métastases osseuses

Les métastases osseuses correspondent à des tumeurs secondaires qui proviennent d'une tumeur maligne primitive et qui se sont localisées à distance dans le tissu osseux. Les cellules malignes ont la capacité de migrer et proliférer à distance du site initial, et donc d'échapper au système immunitaire. Les cancers du poumon, du sein, de la prostate, du rein ou de la thyroïde, entraînent le plus fréquemment la formation de métastases osseuses (25).

En bloquant la liaison entre RANK et RANKL, **le dénosumab inhibe l'ostéoclastogenèse pathologique** et donc bloque le cercle vicieux entre les cellules tumorales et l'os (26).

Pour traiter les métastases osseuses, XGEVA® est prescrit à raison de 120 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

2.4. Contre-indications

Dans certains cas, le traitement par dénosumab ne pourra pas être instauré. Il conviendra de mettre en place un traitement avec une autre molécule :

- en cas **d'hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients,
- PROLIA® et XGEVA® ne peuvent être prescrits **de manière concomitante**, ou de manière concomitante à un biphosphonate,
- chez la **femme enceinte**, il sera proscrit d'initier ou de poursuivre un traitement par dénosumab, l'innocuité de la molécule n'ayant pu être démontrée à ce jour,
- lors de la présence d'une **lésion non cicatrisée** résultant d'une chirurgie bucco-dentaire,
- en cas **d'ostéonécrose de la mâchoire** (ONM) le traitement devra être suspendu,
- en cas **d'hypocalcémie** : il sera important d'identifier les patients présentant des facteurs de risque. Avant la mise en place du traitement, toute hypocalcémie doit être corrigée par un apport adapté de calcium et de vitamine D. Une surveillance clinique du taux de calcium est recommandée avant chaque administration, et notamment chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie même si on peut l'appliquer à tous les patients, au cours des deux semaines suivant la dose initiale. Si des symptômes d'hypocalcémie sont suspectés chez un patient au cours du traitement le taux de calcium doit être mesuré. Les patients sont encouragés à signaler tout symptôme (tremblements, crampes musculaires, tétanie) (6,7).

2.4.1. Contre-indications spécifiques à PROLIA®

PROLIA® ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité de PROLIA® n'ont pas été étudiées chez ces patients.

2.4.2. Contre-indications spécifiques à XGEVA®

XGEVA® n'est pas recommandé chez l'enfant, excepté chez les adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes. La posologie est la même que chez l'adulte.

2.5. Risques et effets secondaires

2.5.1. Très fréquents (>10%)

Un effet secondaire est considéré comme très fréquent lorsqu'il possède une incidence supérieure à 10%. Ces effets secondaires très fréquents sont : l'essoufflement, la diarrhée, l'hypocalcémie et les douleurs musculo-squelettiques (29).

2.5.1.1. Hypocalcémie

L'hypocalcémie est un risque identifié chez les patients traités par PROLIA®, et un effet indésirable fréquent chez les patients traité par XGEVA®.

Toute hypocalcémie préexistante devra être corrigée avant l'instauration du traitement par dénosumab. Une supplémentation en calcium et vitamine D sera requise chez tous les patients, sauf en cas d'hypercalcémie.

La surveillance de la calcémie devra être effectuée :

- avant la première injection,
- deux semaines après la première injection,
- si des symptômes laissant suspecter une hypocalcémie surviennent.

Une surveillance plus fréquente de la calcémie doit être effectuée pendant le traitement chez les patients ayant des facteurs de risque d'hypocalcémie (par exemple chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine <30mL/min), ou si l'état clinique du patient l'indique.

A titre comparatif, dans le cadre d'un traitement par XGEVA® contre les métastases osseuses, l'hypocalcémie est deux fois plus fréquente (10%) qu'avec un traitement par biphosphonates (5%) (29,30,31).

2.5.2. Fréquents (<10%; >1%)

Les effets secondaires vont être jugés fréquents lorsqu'ils présentent une incidence supérieure à 1% mais inférieure à 10%.

Ces effets secondaires fréquents sont : l'hypophosphorémie, l'hyperhidrose, l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM), l'éruption cutanée transitoire, le développement d'un nouveau cancer primitif (29).

2.5.2.1. Ostéonécrose de la mâchoire

L'ONM est un état dans lequel l'os de la mâchoire devient nécrotique, mis à nu et ne cicatrise pas dans un délai de 8 semaines. C'est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par XGEVA®.

Un examen dentaire avec des soins préventifs appropriés est recommandé avant d'instaurer un traitement par XGEVA® ou PROLIA®. Le patient doit être informé sur l'importance de maintenir une bonne hygiène buccale, de faire des bilans dentaires réguliers et de signaler immédiatement tout symptôme buccal tel qu'une mobilité dentaire, une douleur ou un gonflement au cours du traitement par XGEVA® ou PROLIA®.

Dans le cadre d'un traitement par XGEVA® contre les métastases osseuses, le risque d'ONM est similaire à celui encouru lors d'un traitement par biphosphonates (environ 1,5%) (29,30,31).

2.5.2.2. Nouveau cancer primitif

Dans une récente analyse combinée de 4 études portant sur le traitement des événements osseux indésirables, il a été observé que l'incidence d'un nouveau cancer primitif en cas de traitement par XGEVA® était presque deux fois plus élevée (1,1%) que lors d'un traitement par biphosphonates (0,6%) (29).

2.5.3. Rares (<0.1%, >0.01%)

Il existe un effet secondaire rare, d'incidence supérieure à 0,01% mais inférieure à 0,1%, mais non négligeable : **la fracture atypique du fémur**.

Le dénosumab, tout comme les biphosphonates, est associé à de rares cas de fractures atypiques du fémur localisées dans la région sous-trochantérienne et diaphysaire. Ces fractures sont le plus souvent bilatérales et d'origine non traumatiques.

Les patients devront signaler toute nouvelle ou inhabituelle douleur dans la cuisse, la hanche ou l'aîne. Si la fracture est avérée, le traitement par dénosumab devra être suspendu et le patient devra recevoir un avis orthopédique (29).

2.5.4. D'incidence non déterminée

Tout comme lors d'un traitement par biphosphonates, le traitement par dénosumab augmente le risque **d'ostéonécrose du canal auditif externe**. Toutefois, l'incidence reste indéterminée.

Les facteurs de risques supposés sont le traitement au long cours par des corticoïdes, la chimiothérapie, un trauma ou une infection locale.

Il est recommandé aux patients de rapporter toute douleur, écoulement ou infection de la joue pendant le traitement par dénosumab (29).

3. Prévention de l'ONM en chirurgie orale

3.1. L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

3.1.1. Définition

L'ostéonécrose est un **processus de dégradation anormal et prématuré** du tissu osseux provoqué par un défaut de vascularisation (figure 3). Cette maladie touche principalement des os longs comme le fémur mais aussi des os courts. Il existe de nombreuses causes pouvant déclencher la maladie.

La dernière modification par l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) de la définition de l'ostéonécrose de la mâchoire induite par un traitement médicamenteux date de 2014 (32,33).

3.1.2. Epidémiologie

3.1.2.1. Epidémiologie chez les patients traités pour l'ostéoporose

L'incidence de l'ONM est de 0,04 % à 3 ans, 0,06 % à 5 ans et 0,44 % à 10 ans de traitement par PROLIA® . **Le risque d'ONM augmente avec la durée de l'exposition** à PROLIA® (6).

3.1.2.2. Epidémiologie chez les patients traités en oncologie

Dans une méta-analyse de sept essais contrôlés randomisés (M. Troeltzsch et coll., 2014), le dénosumab était associé à un risque global de 1,7% d'ONM et à un risque accru de développer une ONM par rapport aux groupes de patients traités par biphosphonates ou recevant un placebo.

Au cours des essais cliniques repris dans la méta-analyse, **l'incidence des ONM a été plus élevée lors des durées d'exposition plus longues**, et des ONM ont également été diagnostiquées après l'arrêt du traitement par XGEVA® avec une majorité de cas se déclarant dans les 5 mois après la dernière dose.

En moyenne, l'incidence retrouvée est comprise entre 1% et 2%, mais ayant tendance à augmenter avec la durée du traitement (6,34).

3.1.3. Physiopathologie

La physiopathologie des ONM reste inconnue mais l'idée d'une origine multifactorielle est avancée. L'hypothèse métabolique, liée à l'inhibition de la résorption osseuse, paraît la plus évidente, mais des hypothèses variées (infectieuse, inflammatoire, génétique ou encore immunitaire) sont évoquées (34,35).

3.1.3.1. Hypothèse métabolique

L'administration de dénosumab induit une modification du remodelage osseux.

Or, des études avec des marqueurs de fluorescence révèlent une augmentation de l'effet des anti-résorptifs au niveau des sites d'extraction ou d'infection dentaire. Cela expliquerait pourquoi ces sites seraient préférentiellement amenés à développer une ostéonécrose (36,38).

3.1.3.2. Hypothèse infectieuse et inflammatoire

L'enchaînement des événements amenant à l'ostéonécrose de la mâchoire n'est pas clair. Il n'est pas démontré si la nécrose précède l'infection, ou si l'infection précède la nécrose.

Des agrégats de bactéries (notamment Actinomyces) et de leucocytes polymorphonucléaires sont couramment observés dans les tissus d'ostéonécrose et la présence de biofilm bactérien a été décrite comme associée à l'action ostéoclastique de la surface osseuse. Les bactéries sont connues pour stimuler la résorption osseuse, en effet, les micro-organismes présents pourraient contribuer directement à la nécrose.

Les infections et les inflammations d'origine dentaire ou parodontale sont des terrains propices au développement d'une ONM. De plus, lorsque l'os est exposé l'infection se propage davantage, et encore plus facilement. Les tissus mous vont donc accuser des pertes plus importantes, et la nouvelle exposition osseuse favorisera à son tour la nécrose osseuse tout en suivant un cercle vicieux destructeur (37,38).

3.1.3.3. Hypothèse génétique

Tous les patients présentant les mêmes antécédents et recevant les mêmes traitements ne développent pas pour autant une ONM. Par conséquent, il est possible de supposer que les gènes des patients ont une influence sur le devenir du médicament une fois administré, et que de ce fait le risque de développer une ONM pourrait y être associé.

Une étude de 2008 (M. E. Sarasquete et coll.) a permis de mettre en avant des polymorphismes dans la farnésyl-pyrophosphate synthétase et les cytochrome P450 CYP2C8 qui prédisposeraient certains individus à la maladie. D'autres études pharmacogénomiques à ce sujet sont toujours en cours (39,40,41).

Une étude plus récente (C. Musolini et coll., 2018) a quant à elle identifié une variation de 12 micro-ARN qui pourraient avoir leur importance dans le déclenchement de l'ostéonécrose (42).

3.1.3.4. Hypothèse immunitaire

D'autres études rapportent qu'il existe un lien entre la chimiothérapie et l'ostéonécrose. Le système immunitaire altéré serait plus propice au développement d'une ostéonécrose. D'autres études font le même constat chez des patients traités avec des corticoïdes au long cours, en lien avec le retard de cicatrisation entraîné par la baisse des défenses immunitaires (43).

3.1.4. Facteurs de risque

3.1.4.1. Facteurs généraux

– L'âge

Le risque de développer une ostéonécrose augmente avec l'âge. Lors de la vieillesse, c'est l'organisme dans sa globalité qui est plus susceptible de contracter une maladie, de combattre plus difficilement les infections ou d'avoir du mal à cicatriser.

- **Contexte pathologique**

Le contexte pathologique du patient semble être le facteur de risque le plus évident. Bien que la molécule soit la même, le traitement du patient différera suivant sa maladie. Pour rappel, si celui ci souffre d'ostéoporose il sera traité par PROLIA®, alors qu'un patient souffrant d'un cancer avec des métastases osseuses sera traité par XGEVA®.

Le taux de patients développant une ostéonécrose suite à un traitement par PROLIA® est bien moindre que suite à un traitement par XGEVA® (6).

- **Durée du traitement**

Le risque d'ONM augmente avec la durée du traitement par dénosumab (6,34).

- **Traitements médicamenteux**

Un traitement par corticoïdes au long cours va provoquer une baisse des défenses immunitaires qui se traduira par un défaut de cicatrisation. Il en va de même pour un traitement par chimiothérapie ou par anti-angiogéniques (6,7,43).

- **Comorbidités**

Les patients diabétiques seraient particulièrement sujets à développer une ostéonécrose pour deux raisons. La première est que leur maladie entraîne un retard de cicatrisation quelque soit la plaie. La seconde est due à la qualité de l'os. Le diabète va avoir une influence négative sur la densité osseuse, celle ci va diminuer jusqu'à entrainer une fragilité accrue du système osseux.

L'anémie est aussi un facteur de risque associé (6,7,45).

- **Le tabac**

Le tabagisme est un facteur de risque de nécrose vasculaire, et donc un facteur de risque d'ostéonécrose (6,7).

- **Facteurs génétiques**

Des facteurs de risque d'ordre génétiques ont aussi été mis en relation avec l'ostéonécrose (39,40,41,42).

3.1.4.2. Facteurs locaux

– Santé bucco-dentaire

Une mauvaise hygiène bucco-dentaire augmente le risque d'ONM. Ce risque augmentera davantage si le patient est atteint d'une maladie parodontale, associée à de la plaque dentaire ou non, s'il présente du tartre, une affection dentaire ou s'il porte une prothèse amovible mal adaptée.

Toute infection ou inflammation de la cavité buccale ne fera qu'accroître le risque d'ostéonécrose (46).

– Acte chirurgical

Dans la plupart des cas, l'ONM fait suite à un acte chirurgical invasif, comme une extraction dentaire. Le site va accuser un retard de cicatrisation à cause du défaut de remodelage osseux, et cela entraîne la nécrose osseuse (44).

– Le site

L'ONM a une incidence plus élevée à la mandibule (entre 65% et 73% des cas, figure 3) qu'au maxillaire (6,7,47).

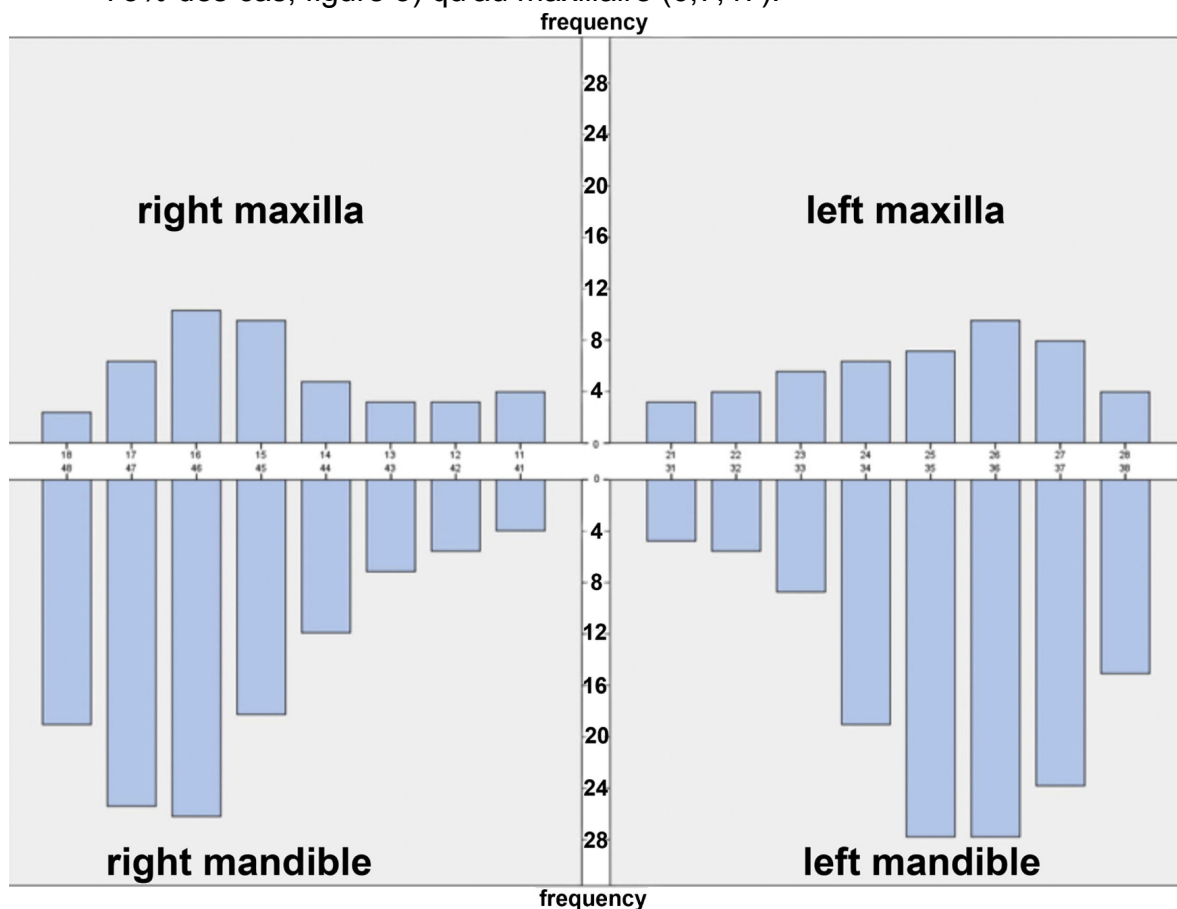


Figure 3 : diagramme sur la fréquence d'apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire (47).

3.1.5. Diagnostic

Le diagnostic d'une ONM induite par un traitement anti-résorptif repose sur trois critères réunis selon les dernières recommandations de l'AAOMS de 2014 :

- **traitement passé ou actuel** par anti-résorptifs ou anti-angiogéniques,
- **os exposé ou sondable** via une fistule intra ou extra-orale dans la région maxillo-faciale plus de 8 semaines après avoir été constaté une première fois par un professionnel de santé,
- **aucun historique de radiothérapie** localisée à la mâchoire ou de **métastase** maxillaire ou mandibulaire.

Les patients à risque d'ostéochimionécrose de la mâchoire peuvent présenter d'autres symptômes ou états cliniques qui pourraient être confondus facilement avec cette maladie. Ces erreurs diagnostiques comprennent souvent les alvéolites, les sinusites, les gingivites et les parodontites, les caries, les lésions inflammatoires périapicales d'origine endodontique, les douleurs dentaires, les névralgies atypiques, les lésions fibro-osseuses, les sarcomes, les ostéomyélites chroniques sclérosantes, les troubles de l'articulation temporo-mandibulaires (33).

Enfin, il est nécessaire de rappeler qu'une exposition osseuse ou la présence de séquestres osseux peut survenir chez un patient qui ne subit pas de traitement anti-résorptif ou anti-angiogénique (34).

3.1.6. Aspect clinique

La présentation habituelle de l'ostéonécrose de la mâchoire est une zone **d'exposition osseuse**, souvent endobuccale, parfois cutanée, la plupart du temps infectée et douloureuse. Son évolution sera relativement délabrante (figure 4 et 5).

D'autres manifestations cliniques sont possibles : gonflement, fistulisation, fracture, atteinte sinusale ou encore atteinte du nerf mandibulaire (47).



Figure 4 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose mandibulaire (46).

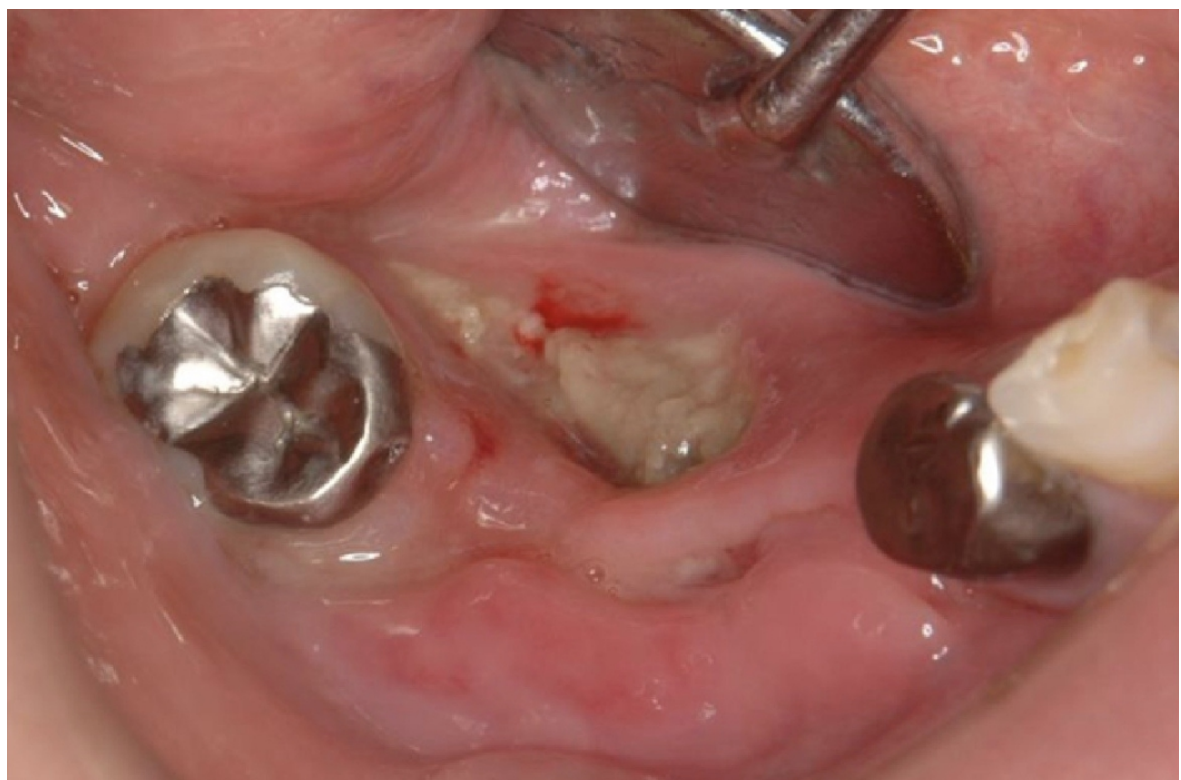


Figure 5 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose mandibulaire (51).

3.1.7. Aspect radiologique et tomodensitométrie

Bien que le diagnostic repose sur l'anamnèse et sur un examen clinique approfondi, un examen d'imagerie va pouvoir apporter des informations sur l'état de la maladie.

3.1.7.1. Aspect radiologique

Les manifestations radiologiques de l'ONM restent **peu spécifiques**. En effet, l'atteinte prend la forme d'une otéolyse, associée à un épaissement de la corticale.

Bien qu'il sera difficile d'identifier l'ONM à des stades précoces de la maladie, il a été mis en évidence que le simple épaissement de la corticale pourrait indiquer les futures zones d'ostéonécrose. Souvent, le tissu osseux apparaîtra imprégné par le traitement anti-résorptif. Des plages de déminéralisation hétérogènes seront retrouvées dues au remodelage osseux (figure 6), le plus souvent en association avec des zones d'ostéosclérose (34).

Les complications à types de fractures, séquestres osseux, fistules bucco-sinusiennes et sinusites peuvent aussi être diagnostiquées à l'aide de l'examen radiologique.

Il est important de retenir que l'imagerie permet surtout d'établir la **gravité de l'atteinte**, de dépister les **complications secondaires** et d'observer une **avancée** de la maladie ou sa **rémission** (48).

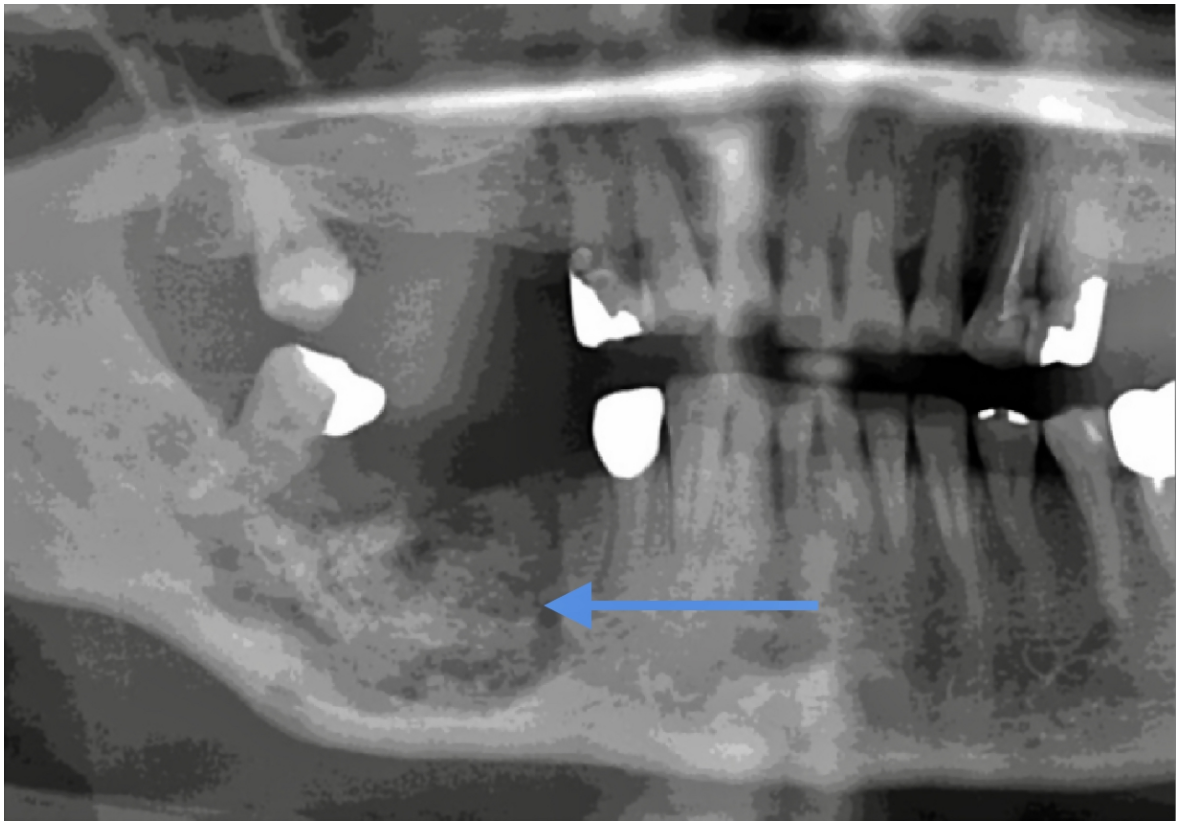


Figure 6 : cliché radiographique de l'ostéonécrose mandibulaire de la figure 5 (51).

3.1.7.2. Aspect tomodensitométrique

Un examen tomodensitométrique présente des avantages évidents par rapport à un simple examen en 2D.

Grâce à l'exploration tridimensionnelle, c'est l'architecture de l'os cortical et de l'os trabéculaire qui peut être examinée, ainsi que la présence de réaction périostée, de séquestres osseux, et plus largement l'intégrité des structures adjacentes permettant une détection plus précoce des lésions (figure 7).

Ce type d'examen apporte alors davantage d'informations, et surtout des informations qui seront plus précises sur l'état de la maladie (34,48,49).

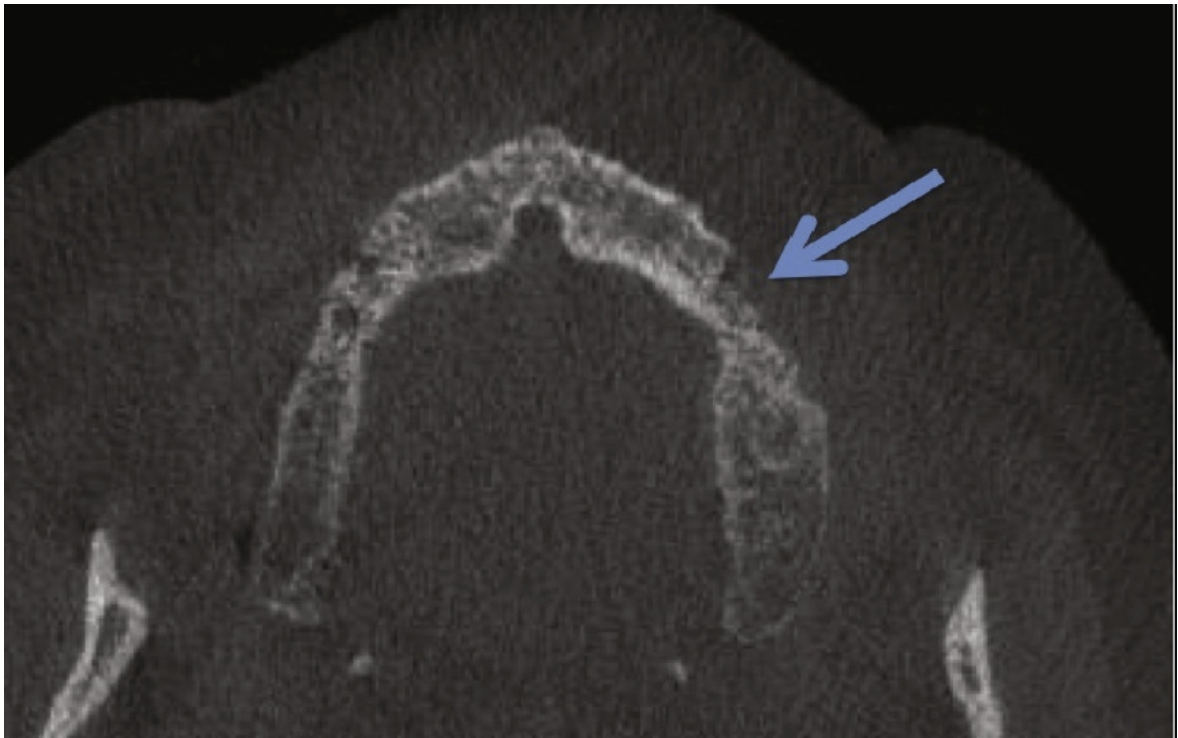


Figure 7 : coupe axiale d'un cône beam mettant en évidence une ostéonécrose du maxillaire (46).

3.1.8. Aspect histologique

Une approche histopathologique est intéressante pour comprendre le processus pathologique accompagnant la maladie. Une récente étude sur un modèle animal (B. Nowicki et coll., 2019) s'est intéressée à l'aspect microscopique de l'ostéonécrose liée à un traitement anti-résorptif (50).

Le changement microscopique le plus remarquable était une infiltration massive de **marqueurs de l'inflammation** au niveau des sites d'extraction. Cette inflammation profonde s'est retrouvée aussi bien dans la moelle que dans la masse osseuse.

A cela s'ajoute une inflammation supplémentaire enregistrée plus superficiellement au niveau parodontal, sous forme d'infiltration cellulaire diffuse ou plus délimitée (pouvant prendre la forme d'un micro abcès), allant parfois jusqu'aux cavités pulpaire des dents adjacentes.

Ces inflammations profondes et superficielles sont associées à la présence de colonies bactériennes, que ce soit au niveau médullaire, cortical ou parodontal. Ce qui laisse supposer que la présence bactérienne a une influence sur l'inflammation chronique, caractéristique de l'ONM.

Concernant le remodelage osseux, la résorption osseuse apparaît comme augmentée, caractérisée par une ligne de surface trabéculaire irrégulière, marquée par des profondes indentations à type de lacunes de Howship. La plupart de ces lacunes étaient vides, mais des ostéoclastes multifocaux et multinucléaires ont été observés dans ces zones de dégradation, indiquant un processus de dégradation bien actif (50).

3.1.9. Classification

Selon les recommandations de 2014 publiées par l'AAOMS, il est possible de classer l'avancée de la maladie en différents stades.

3.1.9.1. Stade 0

A l'examen clinique, il s'agira d'une atteinte pouvant prendre la forme d'une poche parodontale, d'une mobilité dentaire, d'une ulcération muqueuse, d'un gonflement, d'un abcès, d'un trismus, d'une hypoesthésie pouvant aller jusqu'au signe de Vincent (hypo ou anesthésie dans le territoire labiomentonnière du nerf alvéolodentaire inférieur V3), d'une douleur d'origine non dentaire. Il n'y a pas d'exposition osseuse à ce stade (figure 8).

A l'imagerie, une **sclérose de l'os alvéolaire** est mise en évidence, associée à un épaississement et une sclérose de la lamina dura. Aussi, dans la plupart des cas, une alvéole résiduelle faisant suite à une avulsion dentaire sera retrouvée (figure 9).



Figure 8 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose mandibulaire de stade 0 diagnostiquée dans la zone postérieure gauche sans manifestation endobuccale visible (52).

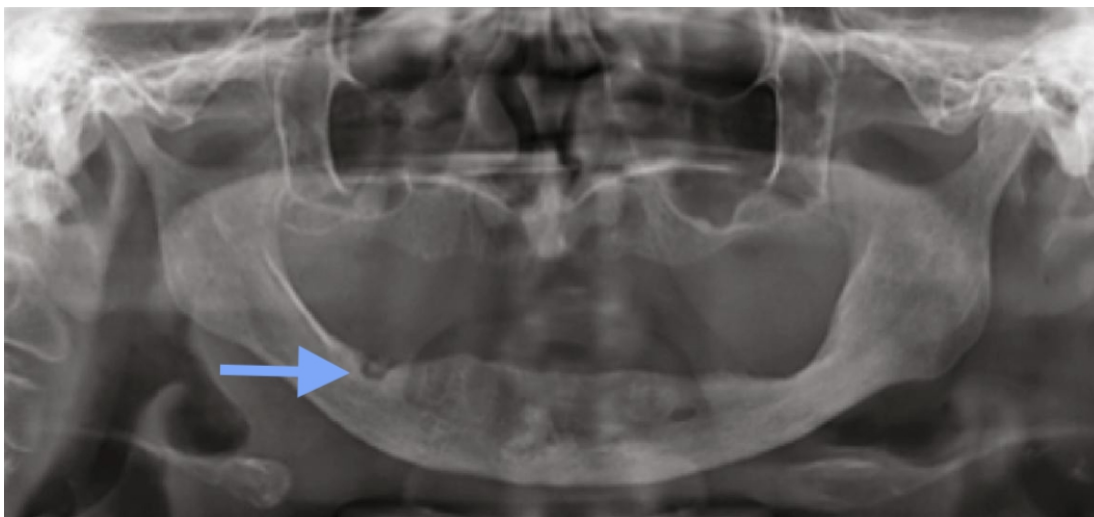


Figure 9 : cliché radiographique de l'ostonécrose de stade 0 de la figure 8 (52).

3.1.9.2. Stade 1

Le stade 1 est marqué par l'apparition d'une **exposition osseuse** dite **asymptomatique**, sans signe d'infection ou de fistule (figure 10).

Les examens d'imagerie mettent en évidence les mêmes caractéristiques que celles décrites au stade 0 (figure 11).



Figure 10 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose de stade 1 (52).

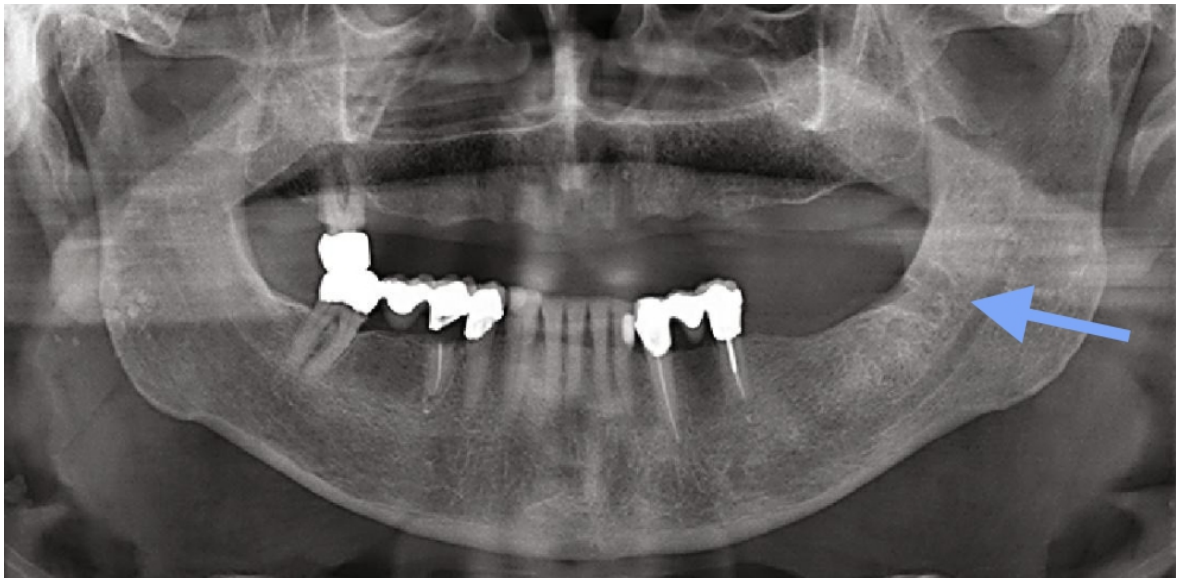


Figure 11 : cliché radiographique de l'ostonécrose mandibulaire de stade 1 de la figure 10 (52).

3.1.9.3. Stade 2

A ce stade, **l'atteinte devient symptomatique**. A l'examen clinique, l'exposition osseuse est associée à une douleur, une infection, une fistule par laquelle l'os sera sondable ou au moins l'un de ces trois symptômes, avec une atteinte dépassant l'os alvéolaire. L'ostéolyse peut alors atteindre le bord inférieur mandibulaire ou le ramus, le sinus maxillaire ou encore l'os zygomatique. Cette ostéolyse pouvant aboutir à une fracture, une fistule extra-orale, nasale ou sinusale (figure 12 et 13).

Les examens d'imagerie mettent de nouveau en évidence les mêmes caractéristiques que celles décrites au stade 0, en ajoutant une marque de fracture si celle-ci a lieu (figure 14).



Figure 12 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose maxillaire de stade 2 (52).



Figure 13 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose mandibulaire de stade 2 (52).

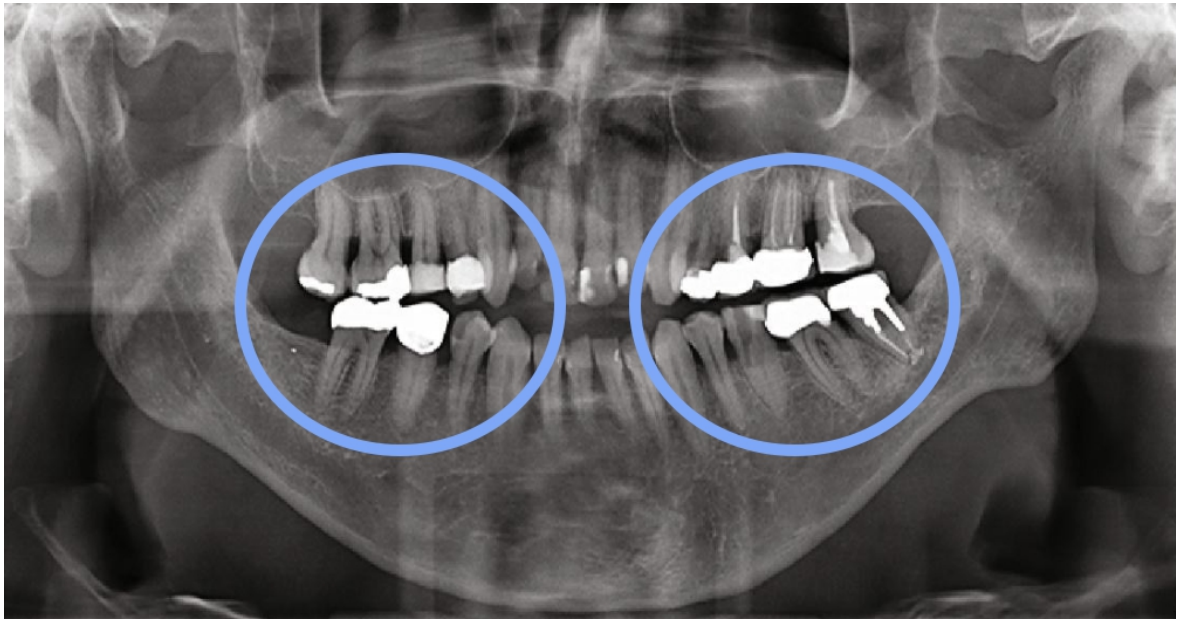


Figure 14 : cliché radiographique de l'ostonécrose de stade 2 des figures 12 et 13, marqué par une ostéolyse horizontale dans les secteurs postérieurs (52).

3.1.9.4. Stade 3

A l'examen clinique, il s'agit des mêmes signes cliniques qu'au stade 2 (figure 15).

A l'imagerie, il s'agit des mêmes éléments que dans les précédents stades, auxquels vont s'ajouter une **ostéolyse/sclérose diffuse** de l'os environnant (qui atteindra même l'os zygomatique, et/ou palatin, figure 16).



Figure 15 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose maxillaire de stade 3 (52).

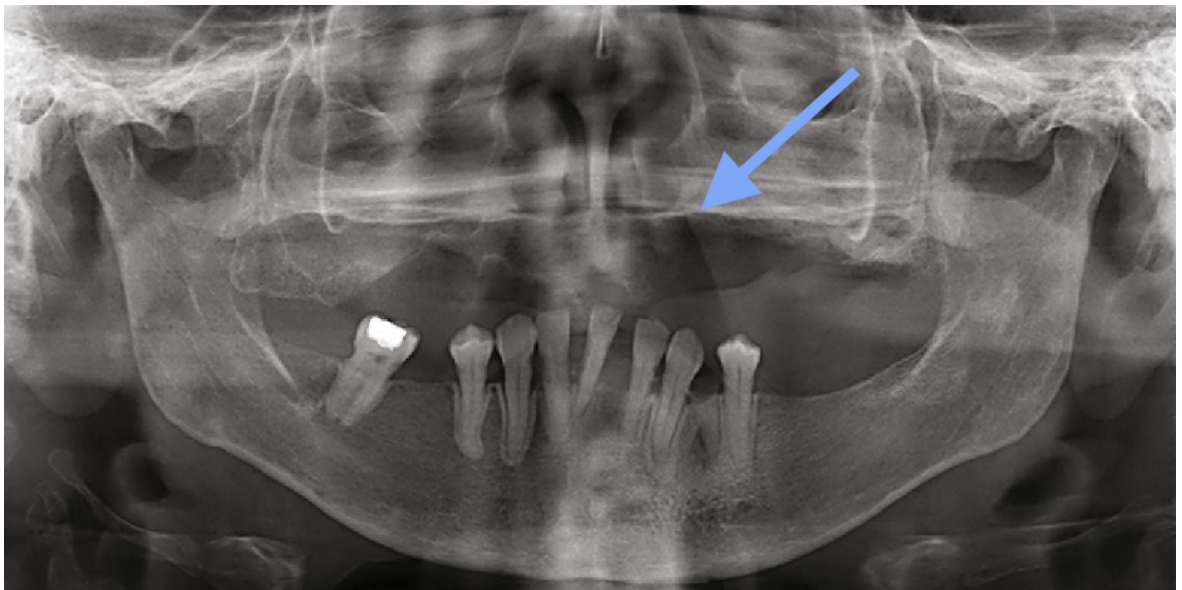


Figure 16 : cliché radiographique de l'ostonécrose de stade 3 de la figure 15 (52).

3.2. Prévention

3.2.1. Approche multidisciplinaire préventive

Afin de prévenir l'apparition de complications tout en optimisant le traitement du patient, une approche multidisciplinaire préventive est essentielle. La bonne collaboration entre les différents professionnels de santé impliqués dans les soins du patient sera le résultat de connaissances sur le sujet et d'une communication interdisciplinaire.

– L'information au patient

Le patient doit être averti de l'association entre son traitement par dénsumab et le risque de développer une ONM. Il doit alors comprendre l'importance de **signaler tout symptôme** se manifestant au niveau de la cavité buccale, de maintenir un état **d'hygiène bucco-dentaire satisfaisant** ainsi que de se rendre à des visites de contrôle de façon régulière. Si le patient n'a pas de chirurgien-dentiste traitant, il est impératif de l'adresser pour un bilan bucco-dentaire.

– Le rôle de l'oncologue

L'oncologue a le devoir **d'expliquer tous les risques** liés au traitement à son patient, le pousser à veiller à son hygiène bucco-dentaire et le mettre en garde quant aux manifestations bucco-dentaires du traitement. Il lui est demandé de **communiquer** avec le chirurgien-dentiste traitant du patient, afin de discuter avec lui des complications éventuelles, ou par exemple songer à un arrêt ou une adaptation du traitement.

– Le rôle du chirurgien-dentiste

Le chirurgien dentiste doit être conscient du risque d'ONM chez le patient traité par dénsumab. Il doit motiver son patient à venir consulter régulièrement, lui demander de l'avertir de tout symptôme au niveau de la cavité buccale, mettre en place une **éducation thérapeutique et réaliser des soins prophylactiques** (détartrage et polissage, application de vernis fluorés, scellement de sillons). Avant chaque acte thérapeutique, le chirurgien-dentiste doit réfléchir si celui ci est réellement indiqué dans la situation actuelle du traitement, et si il n'existe pas plutôt une alternative moins invasive. Pour rappel, plus un acte sera invasif plus il y aura un risque que le patient développe une ONM. Aussi, le chirurgien-dentiste a un rôle de surveillance pharmacologique des traitements. Il doit rapporter au praticien prescripteur les effets secondaires observés.

– Le rôle des autres professionnels de santé

Tous les professionnels de santé s'occupant de patients traités par dénosumab doivent être avertis des **risques spécifiques** d'un tel traitement et de leur rôle quant à la prévention de ces risques. Aussi, ils doivent s'assurer que le patient jouisse d'un accès aux soins convenable.

Une communication entre le patient et les professionnels de santé doit être mise en place mettant l'accent sur les **mesures préventives** et **l'accès aux soins bucco-dentaires** (52).

3.2.2. Evaluation du risque individuel

Le chirurgien-dentiste traitant a un rôle central pouvant minimiser le risque d'ONM chez le patient. Le risque de développer cette maladie peut être considérablement réduit si les patients sont suivis régulièrement par un chirurgien-dentiste et si des mesures préventives sont mises en place. Il va être fondamental de déterminer si le patient est à risque élevé ou à risque faible de développer une ONM afin d'adapter sa prise en charge.

Dans un premier temps, le praticien doit s'intéresser au **traitement administré** au patient. Si le patient est traité par XGEVA® alors celui-ci est d'office considéré comme un patient à haut risque. Il en va de même pour le patient traité par PROLIA® depuis plus de 3 ans.

Ensuite, si le patient est traité par PROLIA® depuis **moins de 3 ans** mais qu'il présente des facteurs de risque associés alors celui-ci sera aussi considéré comme à haut risque.

Les patients à faible risque sont donc les patients traités par PROLIA® depuis moins de 3 ans et ne présentant aucun des facteurs de risque cités plus haut, ce qui revient à dire que **la majorité des patients à risque que nous pouvons rencontrer sont à risque élevé** de développer une ONM (46).

L'évaluation du risque individuel peut-être simplifiée à l'aide d'un organigramme (figure 17).

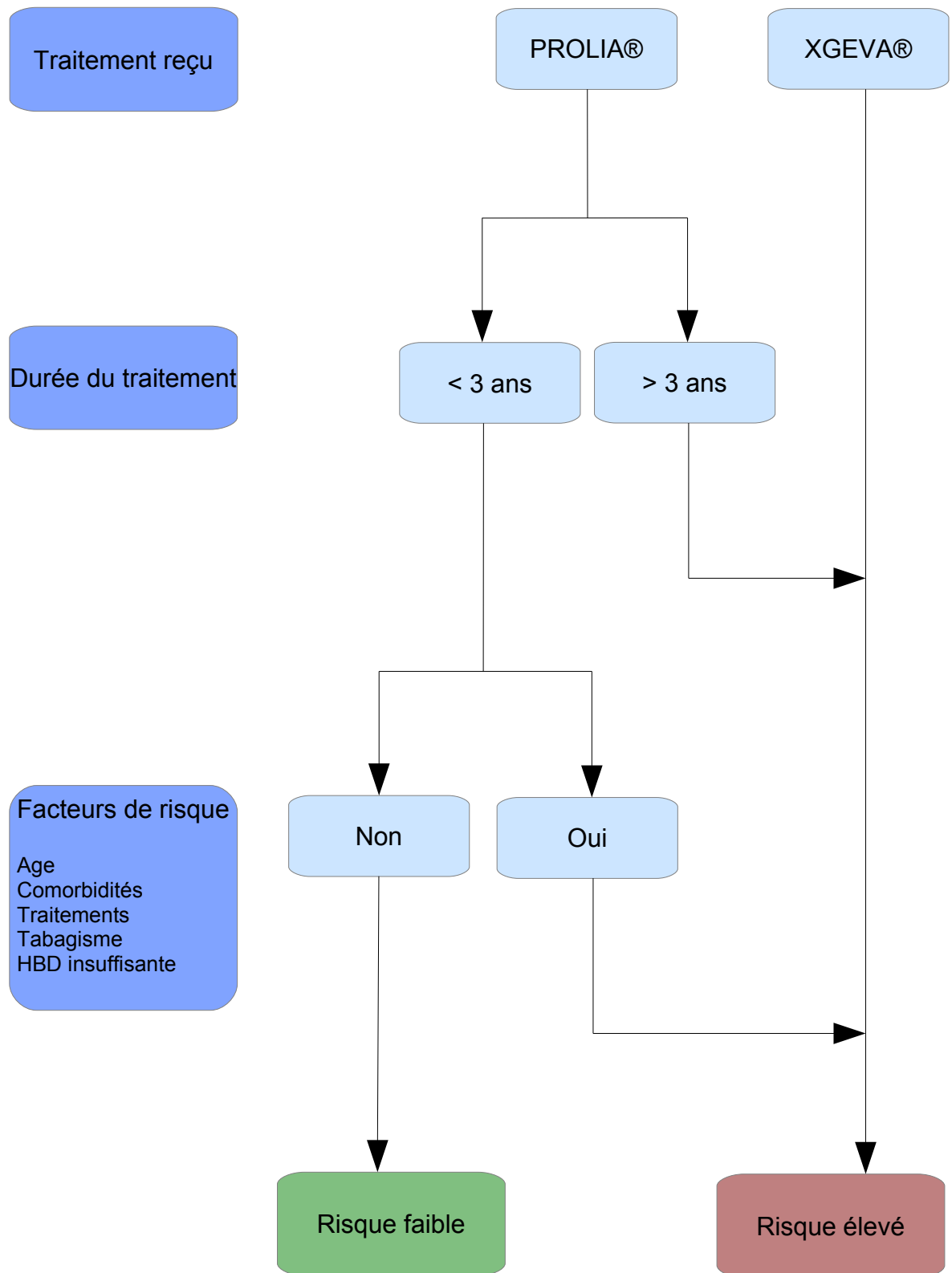


Figure 17 : organigramme sur l'évaluation du risque individuel (46).

3.2.3. Patient à risque faible

Il est important de préciser que si le patient (même à risque faible) n'a pas de chirurgien-dentiste traitant il doit alors consulter un chirurgien-dentiste pour un bilan bucco-dentaire complet.

Prévention avant la mise en place du traitement

Le patient à risque faible va être invité à continuer son suivi régulier et motivé à garder une hygiène-bucco dentaire satisfaisante.

Prévention durant le traitement

Le chirurgien-dentiste traitant doit s'assurer du maintien de la bonne hygiène bucco-dentaire par des contrôles et un interrogatoire. Des nettoyages à visée prophylactique sont réalisés, ainsi que des débridements et des détartrages si besoin. Eventuellement, des scellements de sillons peuvent aussi être réalisés.

En général, **pas de précautions particulières ne s'appliquent concernant les soins bucco-dentaires si ils sont correctement indiqués**. En effet, le dénosumab n'étant pas incorporé dans la matrice osseuse (contrairement aux biphosphonates par exemple), un retour à l'état normal des marqueurs de la résorption osseuse est observé 6 mois après la dernière injection. Même si le risque d'ostéonécrose est connu, **la réalisation des actes chirurgicaux invasifs 6 mois après la dernière injection semble envisageable**, avec un risque d'ostéonécrose très faible. Il suffira simplement de **retarder l'injection suivante** le temps que le site opéré cicatrise (46).

Si une ONM est suspectée, le chirurgien-dentiste doit initier un traitement par antibiotiques à large spectre (amoxicilline) et prescrire un bain de bouche antimicrobiens (chlorhexidine) et contacter l'oncologue (53).

3.2.4. Patient à risque élevé

Concernant les patients à risque élevé, il est nécessaire de réaliser un examen initial approfondi et un suivi régulier attentif, autant clinique que radiologique.

Prévention avant la mise en place du traitement

Plusieurs mesures préventives sont à mettre en place :

- un **traitement dentaire prophylactique** doit être réalisé chez tous les patients à risque élevé afin de minimiser le risque de développer une ONM,
- les **foyers infectieux** doivent être identifiés et éliminés,
- les **dents incluses ou retenues** pouvant potentiellement entraîner une infection ultérieure doivent être extraites,
- les soins conservateurs et prothétiques ne doivent être réalisés uniquement sur les **dents à bon pronostic**,
- des **contentions** seront réalisées sur les dents à mobilité ARPA 2 et ARPA 3 chez les patients ayant une hygiène-bucco dentaire satisfaisante, sinon ces dents sont à extraire,
- tous les **actes chirurgicaux** sont à réaliser avant la mise en place du traitement, qui ne pourra débuter seulement qu'à partir de la cicatrisation muqueuse complète et qu'après le remodelage osseux sous-jacent,
- il est aussi judicieux **d'inspecter les prothèses** que porte le patient, car il a été démontré que le port de prothèses usées ou inadaptées favoriserait le développement d'une ONM (46).

Le chirurgien-dentiste doit motiver et éduquer le patient à l'hygiène bucco-dentaire, et il se doit aussi, en tant que professionnel de santé, de le motiver à l'arrêt du tabac.

Prévention durant le traitement

Tout comme pour le patient à risque faible, le chirurgien-dentiste doit s'assurer de la bonne hygiène-bucco dentaire du patient par des contrôles et un interrogatoire. Des nettoyages prophylactiques sont réalisés.

Les actes invasifs doivent être évités chez les patients à risque élevé, à moins que l'infection dentaire ne puisse être contrôlée à l'aide d'une thérapeutique conservatrice. Il faut entendre par là que si c'est le fait de garder la dent sur arcade qui entraîne une infection qui ne peut être contrôlée, alors il sera quand même nécessaire d'avulser cette dent. Dans ce cas, il est impératif de minimiser le risque d'ONM. Le chirurgien-dentiste doit alors prendre contact avec l'oncologue du patient afin de l'avertir du traitement à réaliser et se concerter avec lui.

Si l'acte est amené à être effectué, un traitement par antibiotiques à large spectre (amoxicilline) et par bain de bouche (chlorhexidine) est à démarrer la veille de l'intervention et à poursuivre jusqu'à la cicatrisation complète du site opéré. La plaie doit être fermée de manière appropriée et la cicatrisation contrôlée de près. Des examens radiologiques confirmant la bonne cicatrisation osseuse peuvent être nécessaires. Une fois la cicatrisation terminée, l'oncologue doit en être informé (46).

En ce qui concerne l'arrêt éventuel du traitement, il convient de garder à l'esprit que les traitements anti-résorptifs sont prescrits car ils sont nécessaires. Fondamentalement, les ordonnances médicales doivent être prioritaires et, dans de nombreux cas, l'arrêt du traitement n'est donc pas possible. Cependant, il existe des cas pathologiques où le passage à un autre médicament peut être une possibilité, il faut donc toujours contacter l'oncologue (55).

Une attention particulière est nécessaire chez les patients qui développent une infection dentaire et/ou parodontale pendant leur traitement par dénosumab. Celle-ci pourrait mener à l'avulsion de la dent et donc à l'augmentation du risque de développer une ONM. Si l'avulsion doit avoir lieu, elle doit alors suivre les recommandations énoncées précédemment. Si le chirurgien-dentiste traitant doute sur le risque de développement d'une ONM ou sur sa capacité à prendre en charge correctement le patient, il ne doit pas hésiter à en informer l'oncologue et à orienter le patient vers un praticien compétent ou un centre spécialisé (46).

L'approche préventive peut-être résumée à l'aide d'un organigramme (figure 18).

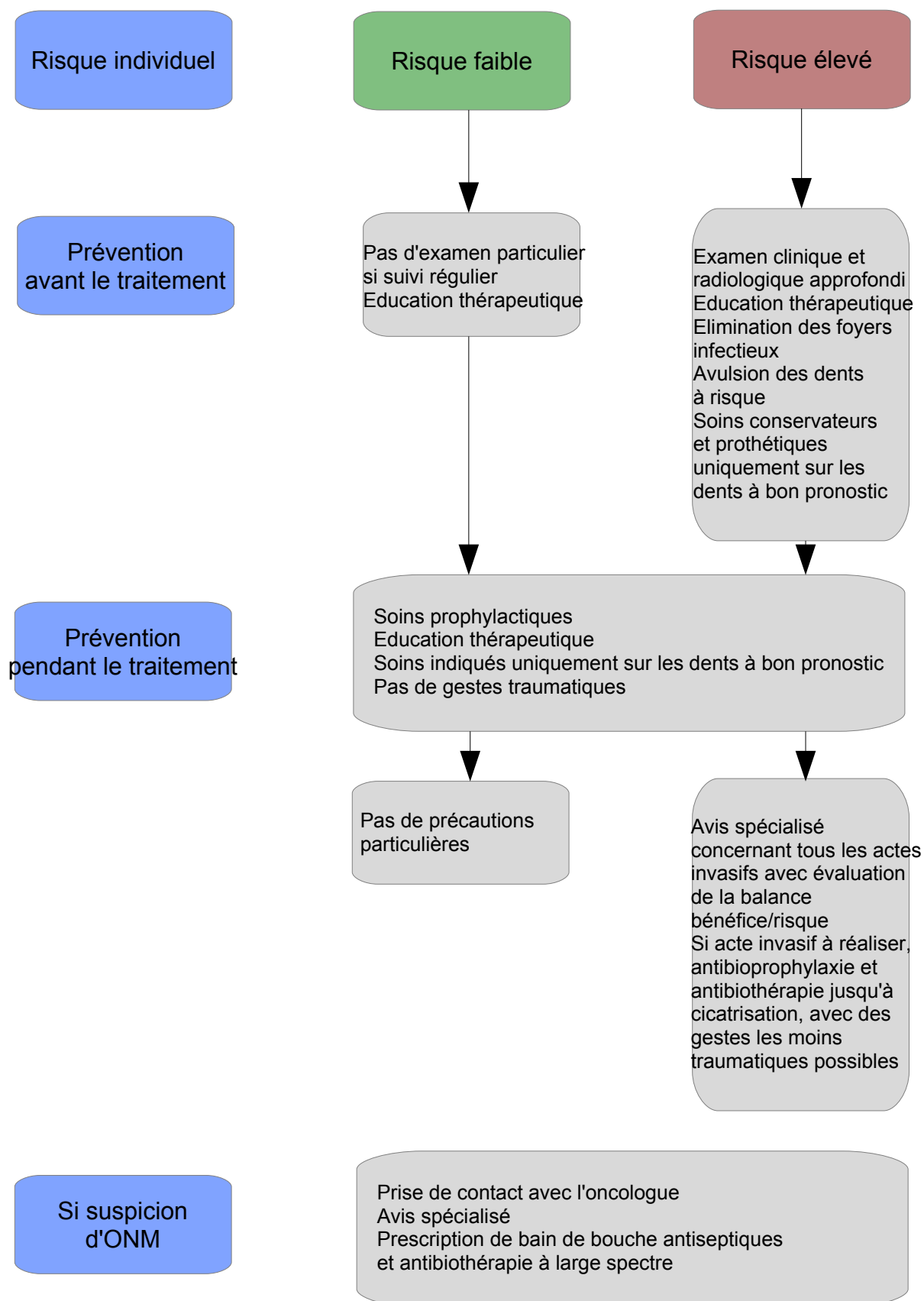


Figure 18 : organigramme de l'approche préventive (46).

4. Prise en charge de l'ONM en chirurgie orale

Concernant la prise en charge du patient ayant contracté une ostéonécrose de la mâchoire, plusieurs prises en charge thérapeutiques existent. Comme il n'existe pas de standard de prise en charge, chaque cas doit susciter une réflexion personnalisée afin de décider du traitement au cas par cas.

4.1. Prise en charge selon les différents stades d'ONM

Pour orienter au mieux la prise en charge du patient, il est possible de l'adapter en suivant le classement par stades proposé par l'AAOMS (51).

4.1.1. Au stade 0

Pour rappel, au stade 0 aucune exposition osseuse n'est retrouvée. Par contre, il est possible de retrouver une ou plusieurs des manifestations associées précédemment évoquées (abcès, fistule, poche parodontale, ulcération, mobilité dentaire, douleur, gonflement, trismus, hypoesthésie).

Bien que le diagnostic soit difficile à poser, le traitement au stade 0 consiste à prescrire des **bains de bouche antiseptiques**, à rincer et nettoyer les fistules et les poches parodontales éventuelles, et à administrer des **antibiotiques** (33).

4.1.2. Au stade 1

C'est à partir du stade 1 que l'exposition ou la nécrose osseuse sera présente, cependant, celle-ci est asymptomatique. Le traitement sera le même qu'au stade 0 (33).

4.1.3. Au stade 2

Au stade 2, l'exposition/nécrose osseuse devient symptomatique. Elle va s'accompagner d'une douleur, une infection, une fistule par laquelle l'os sera sondable ou au moins l'un de ces trois symptômes.

A ce stade, le traitement consiste à prescrire des **bains de bouches antiseptiques**, à administrer une **association d'antibiotiques sur le long terme** (jusqu'à la cicatrisation) parfois par voie intraveineuse, à **retirer les séquestres osseux**, à **cureter l'os nécrosé** et éventuellement réaliser une **ostéotomie** (33).

4.1.4. Au stade 3

Arrivé au stade 3, l'atteinte osseuse est diffuse et la maladie envahit les tissus environnants.

Le traitement devient lourd car en plus du traitement de stade 2, il s'accompagne de la **résection segmentaire ou marginale de l'os atteint**, avec **l'extraction des dents** en regard de la zone. A ce stade, le maintien de la nutrition du patient se fait à l'aide de compléments alimentaires.

Un débat est toujours en cours sur le traitement d'une ostéonécrose de stade 3 avec atteinte du bord inférieur de la mandibule, avec ou sans fractures pathologiques. Certains auteurs (A. Khan et coll., 2015 ; J.W. Hellstein et coll., 2011 ; S.L. Ruggiero et coll., 2014) suggèrent un traitement conservateur aussi longtemps que possible afin d'éviter une opération lourde au patient, alors que d'autres auteurs (M.M. Hanasono et coll., 2013 ; G. Spinelli et coll., 2014 ; H. Jr. Vercruysse et coll., 2014) suggèrent plutôt une approche chirurgicale qu'on pourrait considérer agressive avec résection et reconstruction de la mâchoire à l'aide par exemple d'un lambeau libre osseux de péroné (33,34,54,70,72,73,74).

4.2. Approche conservatrice

Bien que la classification par stades permette d'orienter rapidement la prise en charge, la plupart des sociétés savantes recommandent une approche conservatrice si possible (33,34,54).

4.2.1. Mise en place du traitement

Cette approche conservatrice (non chirurgicale) vise à réduire la douleur, à réduire l'infection des tissus mous et osseux et à minimiser la progression de la nécrose.

Cette stratégie thérapeutique repose avant tout sur l'éducation du patient. Il est recommandé d'enseigner aux patients comment maintenir une hygiène-bucco dentaire satisfaisante, et de les motiver à venir effectuer des contrôles réguliers.

A cette **éducation thérapeutique**, s'ajoute la **prescription de bains de bouche antiseptiques** (chlorhexidine et peroxyde d'hydrogène), **d'antalgiques** et **d'antibiotiques à large spectre** (amoxicilline, avec ou sans métronidazole) jusqu'à cicatrisation muqueuse (44).

Ce traitement doit être complété par un **nettoyage (débridement, détartrage)** de la cavité buccale, la **réalisation des soins dentaires et parodontaux si nécessaire**, et le **retrait des séquestres osseux mobiles éventuels à condition qu'ils soient détachables**, sinon la prise en charge devient alors chirurgicale (34,44,46).

4.2.2. Résultats

En général, un traitement conservateur permet la **guérison pour les cas de stade 1 et dans la moitié des cas tous stades confondus**. Selon différentes études (S. Ferlito et coll., 2012 ; C. Lu et coll., 2012) le traitement conservateur pour les stades 1 et 2 avec formation d'un séquestre osseux est considéré comme efficace dans 96 % des cas dans un délai moyen de 8 mois (44).

Le traitement conservateur évalué sur une autre étude (L. Dupic et coll., 2015) portant sur les différents stades d'ONM apporte une guérison dans 53 % des cas, une stabilité dans 37 % des cas et une progression dans 10 % des cas (44).

Dans une revue rétrospective sur 15 études, un traitement chirurgical combiné à une antibiothérapie a entraîné une amélioration des symptômes chez 79 % des patients avec une cicatrisation complète pour 49 % d'entre eux, contre respectivement 70 % et 64 % pour la combinaison d'un traitement conservateur et d'une antibiothérapie. Il faut toutefois souligner que **plus le temps d'exposition au médicament est long et plus le stade d'ONM est avancé, plus les chances de guérison diminuent** (56,57,58).

4.2.3. Avancées thérapeutiques

La littérature rapporte des cas de succès thérapeutiques suite à l'administration de **teriparatide**. Compte tenu de sa faculté à faciliter la cicatrisation osseuse dans la cavité buccale, ce traitement pourrait être une thérapeutique conservatrice de l'ONM. Néanmoins, ce traitement est uniquement destiné aux patients traités par PROLIA (59,60).

Plus récemment, un autre traitement est mis en avant. Il s'agit de l'association entre de la **pentoxifylline** et du **tocopherol**.

La pentoxifylline est un dérivé de la méthylxanthine qui est utilisé pour la gestion de diverses maladies vasculaires périphériques. Bien que son mode d'action ne soit pas totalement clair, ce médicament est connu pour fluidifier le sang, favoriser la fibrinolyse et améliorer la distensibilité des érythrocytes. De plus, la pentoxifylline exerce des effets anti-inflammatoires et antioxydants, principalement en diminuant l'activation des neutrophiles ainsi qu'en abaissant les taux plasmatiques des facteurs de nécrose tumorale α et d'interleukine-1 (IL-1) et d'interleukine-2 (IL-6).

Le tocopherol est quant à lui un puissant éliminateur de radicaux oxygénés qui minimise les dommages aux membranes cellulaires, réduit l'inflammation et inhibe l'expression des gènes procollagènes. L'association de ces deux médicaments joue un rôle dans la cicatrisation des plaies et la réduction de la formation de cicatrices. Cependant, des études cliniques plus importantes sont nécessaires pour optimiser la dose et la durée (62).

Une étude (D. Hadaya et coll., 2018) s'est intéressée aux **soins locaux de la plaie**. Les patients se voyaient prescrire un bain de bouche antimicrobien (chlorhexidine concentrée à 0,12%) mais il leur était demandé d'effectuer des soins locaux de la plaie au lieu d'un simple bain de bouche. Plus précisément, il s'agissait de tremper un coton-tige ou une petite brosse à dents dans la solution de chlorhexidine, puis de nettoyer vigoureusement et mécaniquement, de frotter et de débrider l'os (ou la fistule) exposé pour éliminer toute la plaque visible et les débris associés. La compréhension du patient était confirmée après une brève démonstration. Les patients ont été informés qu'une sensation de gêne, des saignements et des irritations lors du nettoyage étaient attendus et allaient disparaître avec la poursuite du traitement lorsque l'inflammation ou l'infection aurait diminué.

En complément, les patients au stade 2 et 3 recevaient des analgésiques et des antibiotiques (amoxicilline pendant 3 semaines à raison de 500 mg 3 fois par jour). Un intervalle de suivi de 1, 2 ou 3 mois a été déterminé en fonction du stade de la maladie et de la symptomatologie.

Après 2 ans de traitement, 80% des patients ayant bien appliqué cette méthode avaient une résolution de leur symptômes (64).

4.2.4. Limites

Il est difficile de statuer sur l'efficacité ou non d'un traitement uniquement conservateur par rapport à un traitement chirurgical. En effet, il faudrait poser un cadre précis définissant le succès thérapeutique et des critères de comparaison fiables, tout en étudiant la population adaptée en la séparant par exemple par stades. Néanmoins, les auteurs sont d'accord sur le fait que le **traitement uniquement conservateur** peut être poursuivi **tant qu'il n'y a pas une progression évidente de la maladie, une douleur** qui n'est pas contrôlée par des moyens conservateurs, ou une **interruption du traitement** par l'oncologue en raison de l'ONM (34,55).

4.3. Approche chirurgicale

Les recommandations concernant le traitement des stades précoces de l'ONM repoussent l'intervention chirurgicale, cependant, celle-ci reste **indiquée pour les patients dont la maladie ne répond pas au traitement** ou si elle est **peu susceptible de répondre à une approche conservatrice**. Par le passé, il était supposé que la principale cause d'ONM pouvait être un traumatisme chirurgical plutôt qu'une infection, l'approche chirurgicale était alors peu envisagée par crainte. Cependant, avec l'expérience croissante au cours des dernières années, plus de preuves ont émergé pour soutenir l'approche chirurgicale de l'ONM lorsque celle-ci est indiquée (46).

4.3.1. Généralités

Les recommandations actuelles de l'AAOMS recommandent le débridement pour soulager l'irritation des tissus mous et le contrôle des infections au stade 2 avec le retrait éventuel des séquestres, alors qu'au stade 3 une résection osseuse est envisagée (33).

En ce qui concerne les séquestres osseux, aucune amélioration ne peut être espérée via un traitement uniquement conservateur. Dans certains cas, un traitement chirurgical est difficilement envisageable compte tenu de l'état du patient, mais malgré tout, l'AAOMS déclare en 2014 que peu importe le stade de la maladie, **les séquestres osseux doivent être retirés pour faciliter la guérison des tissus mous**, l'avulsion des dents symptomatiques dans l'os nécrotique exposé doit aussi être envisagée car il est peu probable que l'avulsion aggrave le processus nécrotique établi (55).

Une attention globale doit être accordée aux objectifs de l'intervention, au pronostic du cancer du patient et à tout obstacle à la chirurgie afin d'éviter un sur ou sous-traitement. Les obstacles à la chirurgie comprennent la diminution temporaire de la qualité de vie pendant la convalescence, le risque d'échec du traitement, la possibilité de complications (risque infectieux), la nécessité d'une hospitalisation prolongée et les implications incertaines des interruptions nécessaires de la chimiothérapie.

Les données issues d'études cliniques prospectives et randomisées font défaut et on ne sait toujours pas quels sous-ensembles de patients bénéficieraient le plus de l'intervention chirurgicale. Cependant, la comparaison indirecte des données empiriques et des séries cliniques chez les patients à faible et à haut risque d'ONM suggère que **la chirurgie peut apporter des bénéfices supérieurs** au traitement conservateur dans la guérison des muqueuses.

Une étude (M. Schiodt et coll., 2016) basée sur les résultats de 141 patients qui ont subi une intervention chirurgicale de l'ONM et étaient traités par dénosumab ou par bisphosphonates pour le cancer (n = 83) ou l'ostéoporose (n = 58) a montré que l'intervention chirurgicale avait un taux de guérison élevé: 93% des 141 patients qui ont subi une chirurgie ont été guéris, alors que pour les 63 patients qui ont reçu un traitement conservateur, le taux de guérison était de 17%. Chez ces patients, la guérison avait été définie comme l'absence de symptômes, sans preuve d'examen clinique ni preuve radiographique d'ONM (52).

4.3.2. Prise en charge

4.3.2.1. Prise en charge de l'ONM

Les principes de l'intervention chirurgicale pour traiter l'ONM sont les suivants : un **lambeau mucopériosté de pleine épaisseur** doit être levé pour révéler toute la zone de l'os exposé et **étendu au-delà des marges saines**. La **résection de l'os affecté** doit être étendue horizontalement et inférieurement pour atteindre un os bien vascularisé d'apparence saine. **Les arêtes vives et les épines osseuses** doivent être régularisées et la **fermeture primaire** des tissus mous doit être réalisée sans tension avec des sutures qui se résorberont après 1 semaine. Cette technique de sutures sans tension favorise la bonne vascularisation du site et donc sa cicatrisation (65).

Le défi majeur du traitement chirurgical est de faire la distinction entre l'os viable et l'os nécrotique de manière à éliminer le minimum d'os sain possible. Ceci est important pour faciliter la cicatrisation, limiter tout affaiblissement de la mâchoire et maximiser les chances de rééducation et de réhabilitation dento-prothétique. La démarcation entre l'os nécrotique et l'os viable n'est souvent pas claire et il est difficile de standardiser les techniques chirurgicales. Par conséquent, le succès de l'intervention chirurgicale est en grande partie **chirurgical-dépendant**. Des approches innovantes récentes ont combiné un traitement chirurgical avec une visualisation per-opératoire de motifs fluorescents d'os viable et non viable (chirurgie guidée par fluorescence, figure 19) pour améliorer les résultats chirurgicaux (52).

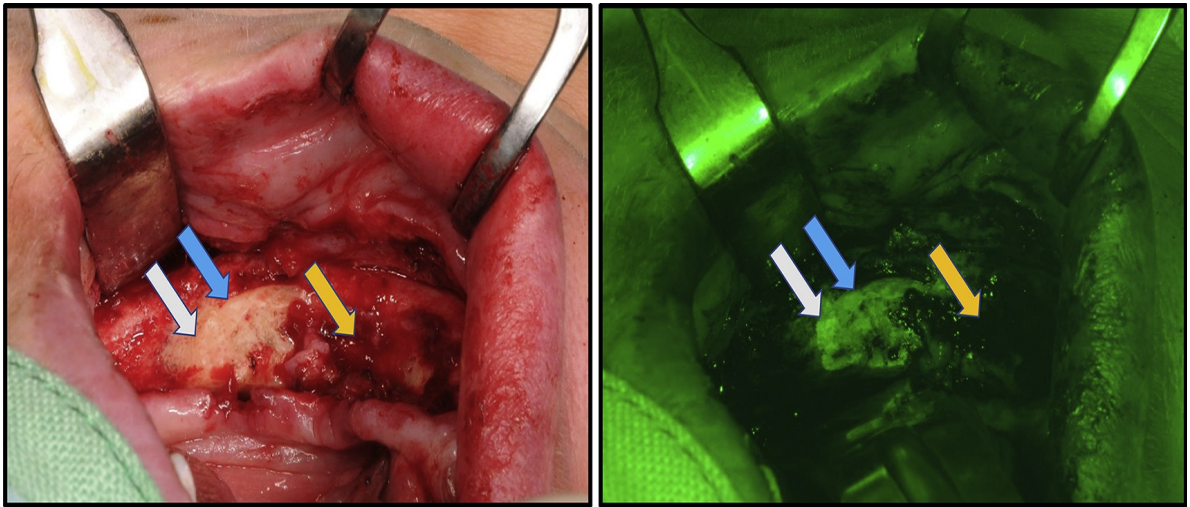


Figure 19 : situation per-opératoire présentant un os nécrotique, non fluorescent (flèche orange), fluorescent (flèche grise) et cliniquement viable mais non fluorescent (flèche bleue) dans les vues correspondantes (à gauche: sans détection de fluorescence, à droite: avec système VELscope) (76).

4.3.2.2. Prise en charge d'une fracture mandibulaire

Suite à une ostéonécrose de la mâchoire avancée (stade 3) ou suite à son traitement, une fracture de la mandibule peut se produire. Le traitement des fractures pathologiques reste difficile et controversé dans la littérature, allant d'une chirurgie extensive et agressive avec résection et reconstruction musculo-cutanée à un traitement uniquement conservateur.

La majorité des auteurs ainsi que l'AAOMS (S. Caldrony et coll., 2017 ; S.L. Ruggiero et coll., 2014 ; G. Spinelli et coll., 2014 ; M.M. Hasano et coll., 2013) suggèrent de favoriser la **résection de la mandibule** avec une reconstruction par **lambeaux ostéocutanés libres**. Ces chirurgies peuvent entraîner de graves comorbidités chez une population de patients déjà médicalement compromise, à côté du fait que chez le patient souffrant d'un cancer, le site donneur doit être exempt de métastases osseuses (33,71,72,73).

L'utilisation de plaques de reconstruction est également mentionnée dans la littérature. Cette approche pourrait cependant entraîner plus de risques chirurgicaux pour le patient. Une contamination potentielle et la nécessité d'un retrait souvent dû à une infection de la plaque peuvent rendre cette technique moins favorable (47,75).

4.3.3. Traitements adjuvants

En plus des options de traitement établies, plusieurs traitements adjuvants pour améliorer la prise en charge de l'ONM ont été étudiés. Toutefois, il convient de noter que ces techniques ont donné des résultats contradictoires et n'ont pas encore été évaluées dans des essais cliniques prospectifs contrôlés (46).

4.3.3.1. Chirurgie assistée par laser

Les résultats suite à l'utilisation du laser sont controversés. Une étude de 2012 (P. Vescovi et coll.) a rapporté des bons résultats dans le traitement des lésions avec un débridement chirurgical assisté par laser, alors qu'une étude de 2011 (B. Atalay et coll.) n'avait trouvé aucun avantage statistiquement significatif de cette approche par rapport à la chirurgie conventionnelle. En 2012, une enquête rétrospective préliminaire (MA. Martins et coll.) a été menée auprès de patients subissant une antibiothérapie et une intervention chirurgicale, suivie d'une thérapie au laser de faible intensité avec utilisation de fibrine riche en plaquettes (PRF). Cette enquête a mis en avant une amélioration de la cicatrisation (66,67,68).

4.3.3.2. Fibrine riche en plaquettes (PRF) et leucocytes autologues

Un traitement prometteur et relativement nouveau est l'utilisation de fibrine autologue enrichie en plaquettes et en leucocytes pour le traitement chirurgical mini-invasif de l'ONM.

Les concentrés plaquettaires autologues (CPA) libèrent des facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire, le facteur de croissance épidermique, les facteurs de croissance dérivés des plaquettes, le facteur de croissance des fibroblastes de base et le facteur de croissance transformant β -1: ces cytokines peuvent aider à guérir les lésions tissulaires en stimulant le système immunitaire et la promotion de l'angiogenèse. En 1998, les CPA ont été utilisés pour la première fois pour améliorer la cicatrisation osseuse en chirurgie buccale et maxillo-faciale, et en 2007 (M.C. Adornato et coll.) ils ont été décrits et utilisés dans le traitement de l'ostéonécrose de la mâchoire liée aux bisphosphonates après résection osseuse (77,78).

Appartenant à une deuxième génération de CPA, le PRF est simple et peu coûteux à préparer, il ne nécessite pas d'autres étapes de préparation après la collecte de sang et la centrifugation. Le PRF polymérise naturellement et lentement pendant la centrifugation, fournissant une organisation tridimensionnelle du réseau de fibrine, incorporant des plaquettes, des leucocytes et des cytokines, ainsi que des cellules souches en circulation (77).

Aucun produit chimique n'est ajouté, le processus de coagulation naturel n'est pas perturbé et le concentré plaquettaire ne se dissout pas rapidement après utilisation, ce qui entraîne une durée de vie accrue pour les cytokines et montre une intégration substantielle des facteurs de croissance des plaquettes et des leucocytes dans l'architecture alors plus favorable de la matrice de fibrine physiologique (61).

Les différents rôles des leucocytes dans les concentrés plaquettaires, qui comprennent une action anti-infectieuse, une régulation immunitaire et la capacité à produire de grandes quantités de facteurs de croissance endovasculaires, ont alors attiré l'attention. Cette libération importante de facteurs de croissance semble persister pendant au moins 7 jours. Ce concentré est aussi capable de contrôler la réponse inflammatoire locale et d'aider à guérir les lésions tissulaires, entraînant une réduction de la douleur et de la tuméfaction (61,77).

Une étude de 2018 (A. Giudice et coll.) s'est intéressée à l'utilisation de PRF dans le traitement de l'ONM. L'évaluation à long terme n'a montré aucune différence statistique entre les groupes PRF et non PRF en termes de cicatrisation des muqueuses et d'absence d'infection. L'application locale de PRF après une chirurgie osseuse a cependant montré une amélioration significative en termes de qualité de vie dans le suivi à court terme et a entraîné une réduction des réinterventions nécessaires à la guérison. D'autres études sont toutefois nécessaires pour confirmer si l'utilisation du PRF pourrait améliorer de manière significative la guérison et la qualité de vie des patients atteints d'ONM nécessitant un traitement chirurgical (77).

4.3.3.3. Caisson hyperbare

Un traitement d'appoint avec de l'oxygène hyperbare (HBO) en combinaison avec une intervention chirurgicale a été étudié (JJ. Freiburger et coll., 2012) avec des résultats encourageants.

L'oxygénothérapie hyperbare consiste à administrer de l'oxygène pur (ou un mélange de gaz suroxygéné) dans un milieu pressurisé : la chambre hyperbare. Dans cette étude, de l'oxygène pur pressuré à 2 atm était administré 2 fois par jour à un groupe de patients testés. Cliniquement, ce traitement semble être un complément utile au traitement uniquement chirurgical, en particulier pour les cas plus graves,

Des recherches supplémentaires sont nécessaires avec ces thérapies combinées innovantes avant de formaliser les recommandations de traitement (69).

Conclusion

Tout comme les autres traitements anti-résorptifs, le dénosumab est d'une grande efficacité, mais il possède plusieurs effets secondaires sur l'organisme. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est le risque le plus redouté du chirurgien-dentiste, tant sa prise en charge reste complexe.

Il est indispensable de miser sur la prévention, qui passe par des examens cliniques et radiologiques de suivi réguliers, le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire et la réalisation des soins nécessaires (prophylactiques ou non). Le chirurgien-dentiste tient un rôle déterminant dans la prise en charge du patient.

Avant le traitement, l'évaluation du risque individuel est un élément clé permettant d'adapter la stratégie préventive. La prévention (éducation thérapeutique, prophylaxie) et la remise en état de la cavité buccale sont primordiales.

Pendant le traitement, des soins conservateurs peuvent être indiqués, alors que les avulsions dentaires sont évitées autant que possible. Chaque prise en charge doit être adaptée selon le risque individuel du patient.

Concernant les patient à faible risque d'ostéonécrose, la réalisation des actes chirurgicaux invasifs 6 mois après la dernière injection de PROLIA® semble envisageable, avec un risque d'ostéonécrose très faible. Cependant, pour les patients à risque élevé d'ONM, tous les actes chirurgicaux sont à réaliser avant la mise en place du traitement, qui ne pourra débuter seulement qu'à partir de la cicatrisation muqueuse complète et qu'après le remodelage osseux sous-jacent. Durant le traitement, les actes invasifs doivent être évités, à moins que l'infection dentaire ne puisse être contrôlée à l'aide d'une thérapeutique conservatrice.

Lorsqu'une ostéonécrose de la mâchoire se développe, différentes approches thérapeutiques existent. Ces approches peuvent être scindées entre d'un côté l'approche conservatrice, et de l'autre l'approche chirurgicale. Chacune possédant ses indications, c'est au praticien d'orienter la prise en charge pour chaque patient afin d'optimiser le traitement. Le traitement d'une ostéonécrose de la mâchoire restant difficile, des nouvelles stratégies thérapeutiques et des nouveaux traitements adjuvants sont à l'essai dans le but d'améliorer la prise en charge.

Table des abréviations

AAOMS : american association of oral and maxillofacial surgeons

ONM : ostéonécrose de la mâchoire

OPG : ostéoprotégérine

RANK : receptor activator of NF- κ B

RANKL : receptor activator of NF- κ B ligand

PRF : fibrine riche en plaquettes

CPA : concentrés plaquettaires autologues

Table des figures

- Figure 1 : schéma physiologique de la triade RANK/RANKL/OPG (10).
- Figure 2 : schéma pathologique de la triade RANK/RANKL/OPG (10).
- Figure 3 : diagramme sur la fréquence d'apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire (47).
- Figure 4 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose mandibulaire (46).
- Figure 5 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose mandibulaire (51).
- Figure 6 : cliché radiographique de l'ostéonécrose mandibulaire de la figure 5 (51).
- Figure 7 : coupe axiale d'un cône beam mettant en évidence une ostéonécrose du maxillaire (46).
- Figure 8 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose mandibulaire de stade 0 diagnostiquée dans la zone postérieure gauche (52).
- Figure 9 : cliché radiographique de l'ostéonécrose de stade 0 de la figure 8 (52).
- Figure 10 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose mandibulaire de stade 1 (52).
- Figure 11 : cliché radiographique de l'ostéonécrose de stade 1 de la figure 10 (52).
- Figure 12 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose maxillaire de stade 2 (52).
- Figure 13 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose mandibulaire de stade 2 (52).
- Figure 14 : cliché radiographique de l'ostéonécrose de stade 2 des figures 12 et 13 (52).
- Figure 15 : photo intrabuccale d'une ostéonécrose maxillaire de stade 3 (52).
- Figure 16 : cliché radiographique de l'ostéonécrose de stade 3 de la figure 15 (52).
- Figure 17 : organigramme sur l'évaluation du risque individuel (46).
- Figure 18 : organigramme de l'approche préventive (46).
- Figure 19 : situation per-opératoire présentant un os nécrotique, non fluorescent (flèche orange), fluorescent (flèche grise) et cliniquement viable mais non fluorescent (flèche bleue) dans les vues correspondantes (gauche: sans détection de fluorescence, droite: avec système VELscope) (76).

Références bibliographiques

1. VIDAL - Dénosumab [Internet]. [consulté le 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23275/denosumab/>
2. Rebibo JD. Comment je prescris le Denosumab (XGEVA®). Progrès en Urologie - FMC. mars 2018;28(1):F16-7.
3. Zhu Y, Huang Z, Wang Y, Xu W, Chen H, Xu J, et al. The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: A review. Journal of Orthopaedic Translation. sept 2019;S2214031X19302001.
4. Haute Autorité de Santé HAS. PROLIA® [Internet]. [consulté le 14 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/prolia_opm_reeval_ct16525_avis_3.pdf
5. Haute Autorité de Santé HAS. XGEVA® [Internet]. [consulté le 14 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/xgeva_11042012_avis_ct11892.pdf
6. European Medicine Agency EMA. PROLIA® [Internet]. [consulté le 14 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_fr.pdf
7. European Medicine Agency EMA. XGEVA® [Internet]. [consulté le 14 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_fr.pdf
8. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. J Biol Chem. 13 août 2010;285(33):25103-8.
9. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease. Endocrine Reviews. 1 avr 2008;29(2):155-92.
10. Clézardin P. The role of RANK/RANKL/osteoprotegerin (OPG) triad in cancer-induced bone diseases: physiopathology and clinical implications. Bulletin du Cancer. juill 2011;98(7):837-46.
11. Grimaud E, Soubigou L, Couillaud S, Coipeau P, Moreau A, Passuti N, et al. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand (RANKL)/Osteoprotegerin (OPG) Ratio Is Increased in Severe Osteolysis. The American Journal of Pathology. nov 2003;163(5):2021-31.

12. Debiais F. Traitements anti-résorptifs pour le traitement et la prévention des métastases osseuses. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 avr 2017;84(2):167-73.
13. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*. mars 2011;377(9768):813-22.
14. Zhu Y, Huang Z, Wang Y, Xu W, Chen H, Xu J, et al. The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: A review. *Journal of Orthopaedic Translation*. sept 2019;S2214031X19302001.
15. Laroche M. Dénosumab : traitement à vie de l'ostéoporose ? *La Presse Médicale*. janv 2016;45(1):4-6.
16. Martínez-Reina J, Pivonka P. Effects of long-term treatment of denosumab on bone mineral density: insights from an in-silico model of bone mineralization. *Bone*. août 2019;125:87-95.
17. Frayssinet C, Trémollières F. Ostéoporose postménopausique : quand faut-il demander un bilan biologique ? En quoi consiste-t-il ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. juin 2008;36(6):656-8.
18. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2008;93(6):2149-57.
19. Reid IR, Sharma S, Kalluru R, Egleton C. Treatment of Paget's Disease of Bone with Denosumab: Case Report and Literature Review. *Calcif Tissue Int*. 1 sept 2016;99(3):322-5.
20. Schwarz P, Rasmussen AQ, Kvist TM, Andersen UB, Jørgensen NR. Paget's disease of the bone after treatment with Denosumab: A case report. *Bone*. mai 2012;50(5):1023-5.
21. Pham Dang N, Longeac M, Picard M, Devoize L, Barthélémy I. Granulome central à cellules géantes de l'enfant : présentation des différentes options thérapeutiques. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*. juin 2016;117(3):142-6.
22. Hameed M, O'Connell JE, Rogers SN. Management of an aggressive giant cell granuloma of the mandible with denosumab: a case report. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. sept 2019;57(7):691-3.

23. Naidu A, Malmquist MP, Denham CA, Schow SR. Management of Central Giant Cell Granuloma With Subcutaneous Denosumab Therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. déc 2014;72(12):2469-84.
24. Schreuder WH, Coumou AW, Kessler PAHW, de Lange J. Alternative Pharmacologic Therapy for Aggressive Central Giant Cell Granuloma: Denosumab. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 juill 2014;72(7):1301-9.
25. Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, Stacchiotti S, Dei Tos AP, Gelderblom H, et al. Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone. *Clin Sarcoma Res [Internet]*. 14 sept 2016 [cité 14 janv 2020]; 6 (1) . Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5022265/>
26. Confavreux CB, Pialat J-B, Bellière A, Brevet M, Decroisette C, Tescaru A, et al. Métastases osseuses du cancer du poumon : un paradigme de la prise en charge pluridisciplinaire onco-rhumatologique. *Revue du Rhumatisme*. oct 2019;86(5):453-63.
27. Decroisette C, Confavreux CB. Prise en charge des métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires non petites cellules. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. oct 2019;11(3):392-404.
28. Martínez-Reina J, Pivonka P. Effects of long-term treatment of denosumab on bone mineral density: insights from an in-silico model of bone mineralization. *Bone*. août 2019;125:87-95.
29. Wilcock A, Charlesworth S, Toller CS, Girish R, Mihalyo M, Howard P. Denosumab: AHFS 92:24. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 août 2018;56(2):295-301.
30. Confrère C. Denosumab 60 mg (PROLIA®) : Mise à jour des informations de sécurité d'emploi afin de minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie. :2.
31. Centre régional de pharmacovigilance de Limoges. Denosumab (XGEVA®), mise a jour des infos securite emploi pour minimiser le risque d'ostéonécroses [Internet]. [consulté le 14 janv 2020]. Disponible sur : http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/Alertes/LP%20-%20XGEVA%20-Denosumab-%20-%20mise%20a%20jour%20des%20infos%20securite%20emploi%20pour%20minimiser%20risques%20ostenonecroses%20-%202014-09_03.pdf
32. Geniaux H, Dumond S, Buxeraud J. Une ostéonécrose iatrogène. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2019;58(584):56-7.

33. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. oct 2014;72(10):1938-56.
34. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(1):3-23.
35. Magremanne M, Picheca S, Reyckler H. Diagnostic étiologique des ostéonécroses maxillomandibulaires, ostéites à bisphosphonates et ostéoradionécroses exceptées. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*. févr 2014;115(1):e1-7.
36. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *The Journal of the American Dental Association*. 1 sept 2012;143(9):981-4.
37. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial Biofilms in Osteomyelitis of the Jaw and Osteonecrosis of the Jaw Secondary to Bisphosphonate Therapy. *The Journal of the American Dental Association*. 1 oct 2009;140(10):1259-65.
38. Cheong S, Sun S, Kang B, Bezouglaia O, Elashoff D, McKenna CE, et al. Bisphosphonate Uptake in Areas of Tooth Extraction or Periapical Disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. déc 2014;72(12):2461-8.
39. Marini F, Tonelli P, Cavalli L, Cavalli T, Masi L, Falchetti A, et al. Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Front Biosci (Elite Ed)*. 1 janv 2011;3:364-70.
40. English BC, Baum CE, Adelberg DE, Sissung TM, Kluetz PG, Dahut WL, et al. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:579-83.
41. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. 1 oct 2008;112(7):2709-12.
42. Musolino C, Oteri G, Allegra A, Mania M, D’Ascola A, Avenoso A, et al. Altered microRNA expression profile in the peripheral lymphoid compartment of multiple myeloma patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Ann Hematol*. 1 juill 2018;97(7):1259-69.

43. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. :26.
44. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bulletin du Cancer*. 1 déc 2015;102(12):1010-9.
45. Marsot C, Chanson P, Borson-Chazot F. Os et métabolisme. *Annales d'Endocrinologie*. 1 sept 2018;79:S40-7.
46. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 1 févr 2019;127(2):117-35.
47. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1 juin 2012;40(4):303-9.
48. Orlandini F, Bossard D, Bodard AG, Blanc G, Gourmet R. ORL-WS-21 Osteonecrose de la machoire sous biphosphonates : aspects radiologiques. *Journal de Radiologie*. 1 oct 2009;90(10):1562-3.
49. Leite AF, Ogata F dos S, de Melo NS, Figueiredo PT de S. Imaging Findings of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Critical Review of the Quantitative Studies. *Int J Dent [Internet]*. 2014 [cité 14 janv 2020];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075086/>
50. Nowicki B, Nehrbass D, Arens D, Stadelmann VA, Zeiter S, Otto S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw in a minipig model: Parameters for developing a macroscopic, radiological, and microscopic grading scheme. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1 juill 2019;47(7):1162-9.
51. Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Japanese Dental Science Review*. 1 nov 2019;55(1):95-102.
52. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 1 sept 2018;69:177-87.
53. Demoersman J, Soueidan A, Corre P, Pers JO. Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*. 1 juin 2014;115(3):152-63.

54. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association*. 1 nov 2011;142(11):1243-51.
55. Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (2), Overview of the position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw and the current status of the MRONJ in Japan. *Japanese Dental Science Review*. 1 nov 2019;55(1):71-5.
56. Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – A review. *Oral Oncology*. 1 oct 2012;48(10):938-47.
57. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzì P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 juill 2012;50(5):425-9.
58. Lu S-Y, Liang C-C, Lin L-H. Retrospective analysis of 27 cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treated surgically or nonsurgically. *Journal of Dental Sciences*. 1 juin 2014;9(2):185-94.
59. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, et al. Teriparatide and Osseous Regeneration in the Oral Cavity. *New England Journal of Medicine*. 16 déc 2010;363(25):2396-405.
60. Subramanian G, Cohen HV, Quek SYP. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 1 déc 2011;112(6):744-53.
61. Coropciuc RG, Grisar K, Aerden T, Schol M, Schoenaers J, Politis C. Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 oct 2017;55(8):787-92.
62. Heifetz-Li JJ, Abdelsamie S, Campbell CB, Roth S, Fielding AF, Mulligan JP. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 1 nov 2019;128(5):491-497.e2.
63. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc*. 2012;78:c85.

64. Hadaya D, Soundia A, Freymiller E, Grogan T, Elashoff D, Tetradis S, et al. Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 nov 2018;76(11):2332-9.
65. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1 févr 2011;111(2):153-63.
66. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med*. mars 2012;41(3):214-21.
67. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci*. nov 2011;26(6):815-23.
68. Martins MAT, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol*. janv 2012;48(1):79-84.
69. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg*. juill 2012;70(7):1573-83.
70. Pichardo SEC, ten Broek FW, Richard van Merkesteyn JP. Treatment of pathologic fractures of the mandible in stage III medication-related osteonecrosis of the jaw—an observational study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1 août 2018;46(8):1241-6.
71. Caldroney S, Ghazali N, Dyalram D, Lubek JE. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 juill 2017;46(7):871-6.
72. Spinelli G, Torresetti M, Lazzeri D, Zhang YX, Arcuri F, Agostini T, et al. Microsurgical Reconstruction After Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Our Experience With Fibula Free Flap. *Journal of Craniofacial Surgery*. mai 2014;25(3):788–792.

73. Hanasono MM, Militsakh ON, Richmon JD, Rosenthal EL, Wax MK. Mandibulectomy and Free Flap Reconstruction for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 1 nov 2013;139(11):1135-42.
74. Vercruysse H, Backer T de, Mommaerts MY. Outcomes of osseous free flap reconstruction in stage III bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Systematic review and a new case series. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1 juill 2014;42(5):377-86.
75. Pedrazzoli M, Autelitano L, Biglioli F. Prevention of bisphosphonate-related mandibular fractures. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. août 2016;36(4):317-20.
76. Wehrhan F, Weber M, Neukam FW, Geppert C-I, Kesting M, Preidl RHM. Fluorescence-guided bone resection: A histological analysis in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1 oct 2019;47(10):1600-7.
77. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 1 nov 2018;126(5):390-403.
78. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *The Journal of the American Dental Association*. 1 juill 2007;138(7):971-7.

Prise en charge du patient traité par dénosumab en chirurgie orale / **CORTEEL Louis**.- p. 70 : ill. 19 ; réf. 78.

Domaines : Pathologie Générale ; Pathologie Buccale.

Mots clés Rameau: Chirurgie dentaire ; chirurgie stomatologique (Spécialité) ; Bouche-Chirurgie ; Denosumab ; Prise en charge personnalisée du patient.

Mots clés FmeSH: Bouche-chirurgie ; Denosumab ; Prise en charge personnalisée du patient.

Résumé de la thèse en français

Le dénosumab est un médicament inhibiteur de la résorption osseuse. Il peut être prescrit en seconde intention dans le traitement de l'ostéoporose (PROLIA®), ou alors dans la prévention des complications osseuses associées aux métastases osseuses (XGEVA®).

Cependant, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est associé au dénosumab, principal effet secondaire des médicaments anti-résorptifs.

Ce travail a pour but de présenter la prise en charge d'un patient traité par dénosumab en chirurgie orale ainsi que les précautions particulières à appliquer afin de réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Dans un premier temps, les indications et les principaux effets secondaires du médicament seront présentés. Puis, les mesures préventives associées à la prise en charge d'un patient seront détaillées. Enfin, la dernière partie sera consacrée aux différentes approches thérapeutiques de l'ostéonécrose de la mâchoire.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Fabien GRESSIER